

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 088 558 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:

04.04.2001 Patentblatt 2001/14

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 49/00**

(21) Anmeldenummer: 00250323.3

(22) Anmeldetag: 28.09.2000

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**

Benannte Erstreckungsstaaten:

AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 29.09.1999 DE 19948651

08.10.1999 US 158307 P

(71) Anmelder:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

13342 Berlin (DE)

(72) Erfinder:

- **Platzek, Johannes, Dr.**
12621 Berlin (DE)
- **Niedballa, Ulrich, Dr.**
14195 Berlin (DE)
- **Radüchel, Bernd, Dr.**
13465 Berlin (DE)
- **Mareski, Peter, Dr.**
13359 Berlin (DE)
- **Misselwitz, Bernd, Dr.**
16548 Glienicke (DE)
- **Frenzel, Thomas, Dr.**
12247 Berlin (DE)
- **Weinmann, Hanns-Joachim, Dr.**
14129 Berlin (DE)

(54) **Galenische Formulierungen**

(57) Die vorliegende Erfindung beschreibt neue galenische Formulierungen, welche paramagnetische und diamagnetische perfluoralkylhaltige Verbindungen enthalten. Die neuen Formulierungen sind als Kontrastmittel für die Kernspintomographie geeignet.

EP 1 088 558 A2

Beschreibung

[0001] Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der galenischen Formulierungen, welche insbesondere als Kontrastmittel zur Darstellung der Lymphknoten eingesetzt werden. Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, nämlich neue Formulierungen, welche paramagnetische und diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen enthalten.

[0002] Maligne Tumoren metastasieren gehäuft in regionale Lymphknoten, wobei auch mehrere Lymphknotenstationen beteiligt sein können. So werden Lymphknotenmetastasen in etwa 50 - 69% aller Patienten mit malignen Tumoren gefunden (Elke, Lymphographie, in: Frommhold, Stender, Thurn (eds.), Radiologische Diagnostik in Klinik und Praxis, Band IV, Thieme Verlag Stuttgart, 7th ed., 434-496, 1984). Die Diagnose eines metastatischen Befalls von Lymphknoten ist im Hinblick auf die Therapie und Prognose maligner Erkrankungen von großer Bedeutung. Mit den modernen bildgebenden Methoden (CT, US und MRT) werden lymphogene Absiedlungen von malignen Tumoren nur unzureichend erkannt, da zumeist nur die Größe sowie die Form des Lymphknotens als Diagnosekriterium herangezogen werden kann. Damit sind kleine Metastasen in nicht-vergrößerten Lymphknoten (< 2 cm) nicht von Lymphknotenhyperplasien ohne malignen Befall zu unterscheiden (Steinkamp et al., Sonographie und Kernspintomographie: Differentialdiagnostik von reaktiver Lymphknotenvergrößerung und Lymphknotenmetastasen am Hals, Radiol.diagn. 33:158, 1992).

[0003] Es wäre wünschenswert, Lymphknoten mit metastatischem Befall und hyperplastische Lymphknoten mit Hilfe spezifischer Kontrastmittel zu unterscheiden. Dabei könnte das Kontrastmittel intravasal oder interstitiell/intrakutan appliziert werden (s.a. Siefert, H.M. et al., Lymphology 13, 150 - 157, 1980). Die Applikation interstitiell/intrakutan hat den Vorteil, daß die Substanz direkt vom streuenden Herd (z.B. Primärtumor) durch die entsprechenden Lymphwege in die potentiell betroffenen, regionalen Lymphknotenstationen transportiert wird. Gleichfalls kann mit einer geringen Dosis eine hohe Konzentration des Kontrastmittels in den Lymphknoten erreicht werden. Solche interstitiell zu verabreichenden Marker werden bisher vor allem in der nuklearmedizinischen Beurteilung verwendet (mittels radioaktiver Partikel wie z.B. ¹⁹⁸Au-Kolloid). Nuklearmedizinische Methoden haben aber nur eine sehr ungenügende räumliche Auflösung, im Unterschied zur Kernspintomographie mit ihrer hohen räumlichen Auflösung, die im Bereich von Bruchteilen von Millimetern liegt. Die direkte Röntgen-Lymphographie (Injektion einer öligen Kontrastmittelsuspension in ein präpariertes Lymphgefäß) ist eine nur noch selten benutzte, invasive Methode, die nur wenige Lymphabflußstationen darstellen kann. Experimentell werden in Tierexperimenten auch fluoreszenzmarkierte Dextrane verwendet, um nach deren interstitiellen Applikation den Lymphabfluß beobachten zu können. Allen gebräuchlichen Markern für die Darstellung von Lymphwegen und Lymphknoten nach interstitieller/intrakutaner Applikation ist also gemein, daß es sich um Substanzen mit partikulärem Charakter ("particulates", z.B. Emulsionen und Nanokristallsuspensionen) oder große Polymere handelt (s.a. WO 90/14846). Die bisher beschriebenen Zubereitungen erwiesen sich jedoch aufgrund ihrer mangelnden lokalen und systemischen Verträglichkeit sowie ihrer geringen Lymphgängigkeit, die eine unzureichende diagnostischen Effizienz bedingt, zumeist für die indirekte Lymphographie als ungeeignet.

[0004] Insgesamt besteht daher ein großer Bedarf an einem lymphspezifischen MRT-Kontrastmittel mit geeigneten pharmazeutischen sowie pharmakologischen Eigenschaften. Bei den pharmazeutischen Eigenschaften stehen zunächst die möglichst hohe Kontrastmittelbeladung sowie eine ausreichende Stabilität im Vordergrund. Bei den pharmakologischen Eigenschaften steht neben einer diagnostisch relevanten und möglichst gleichmäßigen Lymphanreicherung über mehrere (bzw. bei intravenöser Applikation über alle) Lymphstationen hinweg vor allem eine rasche und vollständige Ausscheidung des Kontrastmittels, zur Vermeidung einer unnötigen Belastung des Gesamtorganismus, im Vordergrund. Darüber hinaus müssen entsprechende Zubereitungen über eine ausreichende lokale und akute Verträglichkeit verfügen.

[0005] Hinsichtlich der Anwendung in der radiologischen Praxis ist neben einer möglichst einfachen Anwendbarkeit entsprechender Zubereitungen deren rascher "Wirkungseintritt" von zentraler Bedeutung. So sollte möglichst bereits innerhalb weniger Stunden nach der Kontrastmittelapplikation eine Bildgebung möglich sein.

[0006] Kontrastmittel, die zur Darstellung der Lymphknoten geeignet sind, werden bereits in der deutschen Offenlegungsschrift DE 196 03 033 beschrieben. Dort sind perfluoralkylhaltige Metallkomplexe offenbart, die bevorzugt als Lymphographika eingesetzt werden (siehe Abbildung 1 der DE 196 03 033). In der deutschen Offenlegungsschrift DE 197 29 013 werden ähnliche Metallkomplexe beschrieben, die insbesondere als blood-pool-agents geeignet sind. Diese Verbindungen sind bereits recht gut als Kontrastmittel in der Lymphographie geeignet, gleichwohl ist es wünschenswert, die pharmazeutischen und pharmakologischen Eigenschaften einer Kontrastmittelformulierung weiter zu verbessern.

[0007] Aufgabe der Erfindung ist es daher, neue galenische Formulierungen zur Verfügung zu stellen, die als Kontrastmittel insbesondere für die Darstellung der Lymphknoten geeignet sind und die die obengenannten pharmazeutischen und pharmakologischen Anforderungen erfüllen.

[0008] Diese Aufgabe wird durch die galenischen Formulierungen der vorliegenden Erfindung gelöst.

[0009] Die galenischen Formulierungen der vorliegenden Erfindung enthalten paramagnetische perfluoralkylhal-

tige Verbindungen, welche z.B. in den Offenlegungsschriften DE 196 03 033, DE 197 29 013 und WO 97/26017 beschrieben worden sind, und zusätzlich diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen. Die paramagnetischen perfluoralkylhaltigen Verbindungen sind Verbindungen der allgemeinen Formel I

5

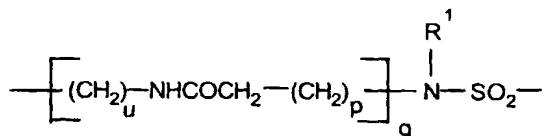


I

worin R^F einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen darstellt und A ein Molekülteil ist, das 1 - 6 Metallkomplexe enthält.

10 **[0010]** Das Molekülteil A steht beispielsweise für eine Gruppe L - M, wobei L für einen Linker und M für einen Metallkomplex, bestehend aus einem offenkettigen oder cyclischen Chelator, steht, welcher als Zentralatom ein Atom der Ordnungszahlen 21 - 29, 39, 42, 44 oder 57 - 83 enthält. Der Linker L ist dabei eine direkte Bindung, eine Methylengruppe, eine -NHCO-Gruppe, eine Gruppe

15

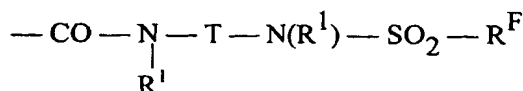


20

25 wobei p die Zahlen 0 bis 10, q und u unabhängig voneinander die Zahlen 0 oder 1 und R^1 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine -CH₂-OH-Gruppe, eine -CH₂-CO₂H-Gruppe oder eine C₂-C₁₅-Kette ist, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1 bis 3 Sauerstoffatome, 1 bis 2 >CO-Gruppen oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe und/oder substituiert ist mit 1 bis 4 Hydroxylgruppen, 1 bis 2 C₁-C₄-Alkoxygruppen, 1 bis 2 Carboxygruppen,

30 oder eine geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₂-C₃₀-Kohlenstoffkette ist, die gegebenenfalls 1 bis 10 Sauerstoffatome, 1 bis 3 -NR¹-Gruppen, 1 bis 2 Schwefelatome, ein Piperazin, eine -CONR¹-Gruppe, eine -NR¹CO-Gruppe, eine -SO₂-Gruppe, eine -NR¹-CO₂-Gruppe, 1 bis 2 -CO-Gruppen, eine Gruppe

35



40 oder 1 bis 2 gegebenenfalls substituierte Aryle enthält und/oder durch diese Gruppen unterbrochen ist, und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 3 -OR¹-Gruppen, 1 bis 2 Oxogruppen, 1 bis 2 -NH-COR¹-Gruppen, 1 bis 2 -CONHR¹-Gruppen, 1 bis 2 -(CH₂)_p-CO₂H-Gruppen, 1 bis 2 Gruppen -(CH₂)_p-(O)_q-CH₂CH₂-R^F, wobei

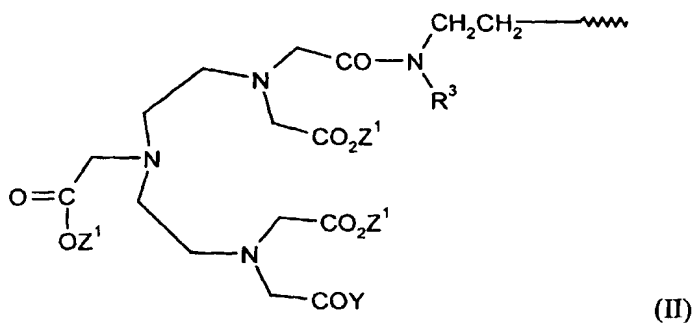
R^1 , R^F und p und q die oben angegebenen Bedeutungen haben und

45 T eine C₂-C₁₀-Kette bedeutet, die gegebenenfalls durch 1 bis 2 Sauerstoffatome oder 1 bis 2 -NHCO-Gruppen unterbrochen ist.

[0011] Der Metallkomplex M steht dabei beispielsweise für die folgenden Metallkomplexe:

50 ♦ einen Komplex der allgemeinen Formel II

55

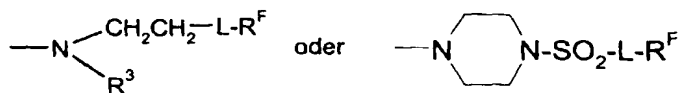


in der R^3 , Z^1 und Y unabhängig voneinander sind und

R^3 die Bedeutung von R^1 hat oder $-(CH_2)_m-L-R^F$ bedeutet, wobei m 0, 1 oder 2 ist und L und R^F die o.g. Bedeutung haben,

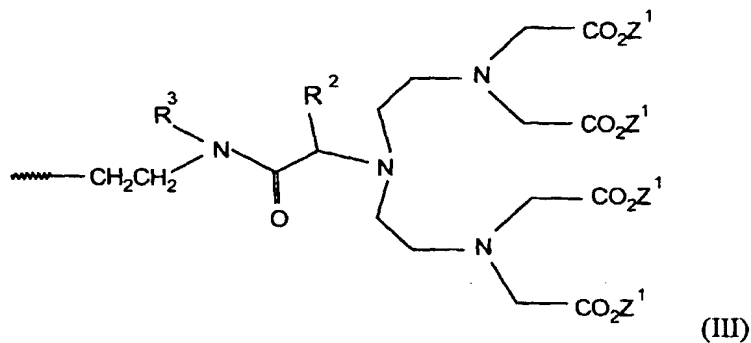
Z^1 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21 - 29, 39, 42, 44 oder 57 - 83 bedeutet,

Y $-OZ^1$ oder



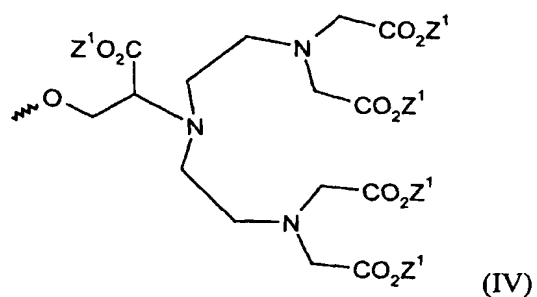
bedeutet, wobei Z^1 , L, R^F und R^3 die o. g. Bedeutungen haben.

♦ einen Komplex der allgemeinen Formel III



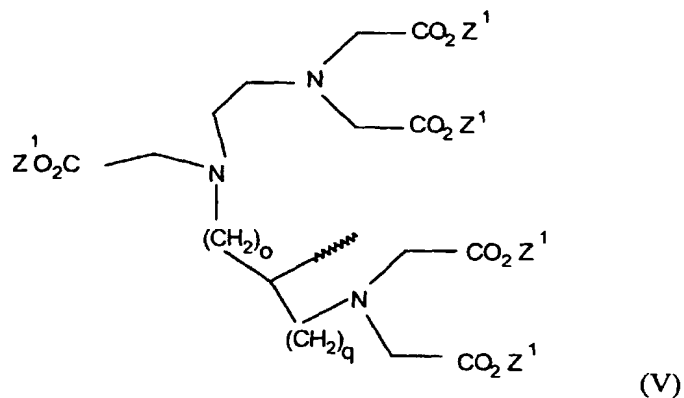
in der R^3 und Z^1 die oben genannten Bedeutungen aufweisen und R^2 die Bedeutung von R^1 hat.

♦ einen Komplex der allgemeinen Formel IV



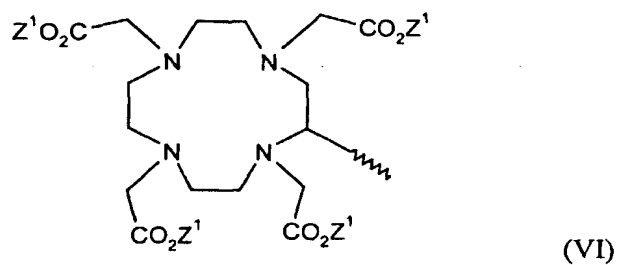
in der Z¹ die oben genannte Bedeutung hat.

20 ♦ einen Komplex der allgemeinen Formel V



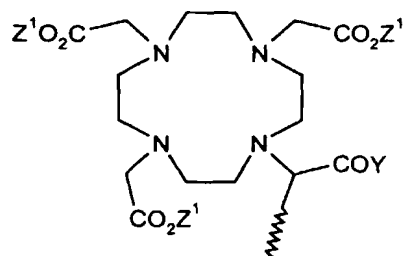
in der Z¹ die oben genannte Bedeutung hat und o und q für die Ziffern 0 oder 1 stehen und die Summe o + q = 1 ergibt.

45 ♦ einen Komplex der allgemeinen Formel VI



in der Z^1 die oben genannte Bedeutung hat.

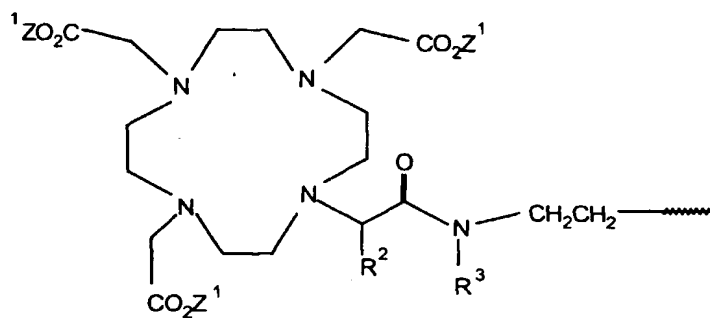
- 5 ♦ einen Komplex der allgemeinen Formel VII



(VII)

in der Z^1 und Y die oben genannten Bedeutungen haben.

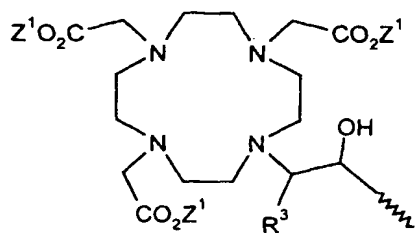
- 25 ♦ einen Komplex der allgemeinen Formel VIII



(VIII)

in der R^3 und Z^1 die oben genannten Bedeutungen haben und R^2 die o.g. Bedeutung von R^1 hat.

- 45 ♦ einen Komplex der allgemeinen Formel IX



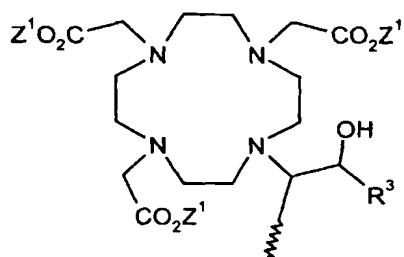
(IX)

in der R^3 und Z^1 die oben genannten Bedeutungen haben.

- 5 ♦ einen Komplex der allgemeinen Formel X

10

15



(X)

20

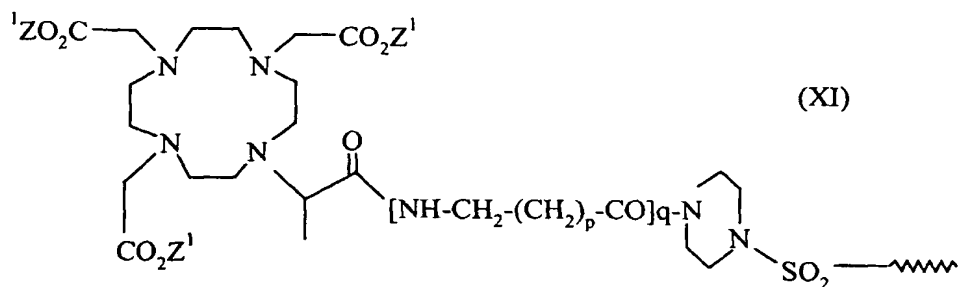
in der R^3 und Z^1 die oben genannten Bedeutungen haben.

- 25 ♦ einen Komplex der allgemeinen Formel XI

25

30

35



(XI)

40

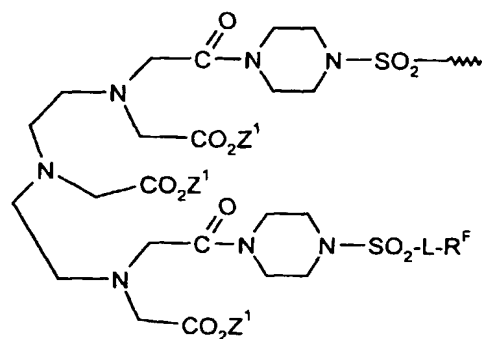
in der Z^1 p und q die oben genannte Bedeutung haben und R^2 die Bedeutung von R^1 hat.

- 45 ♦ einen Komplex der allgemeinen Formel XII

45

50

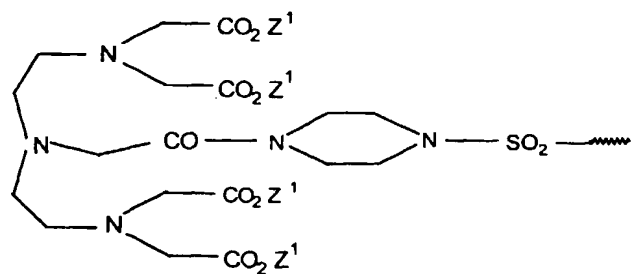
55



(XII)

in der L, R^F und Z¹ die oben genannten Bedeutungen haben.

- ♦ einen Komplex der allgemeinen Formel XIII

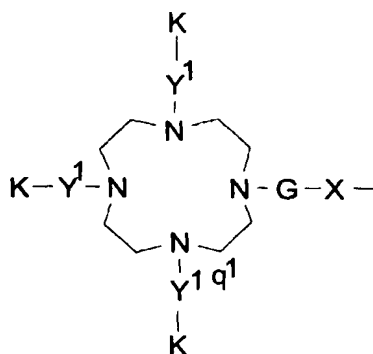


(XIII)

in der Z¹ die oben genannte Bedeutung hat.

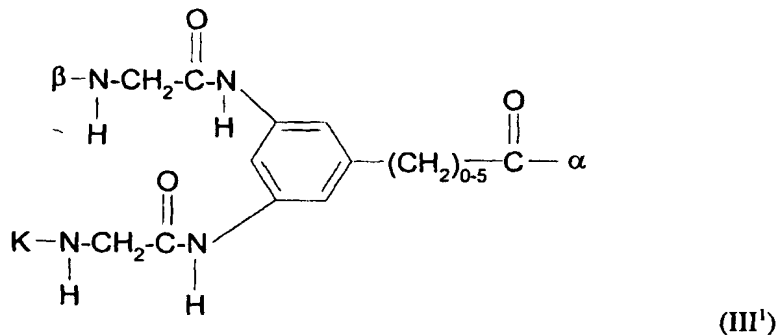
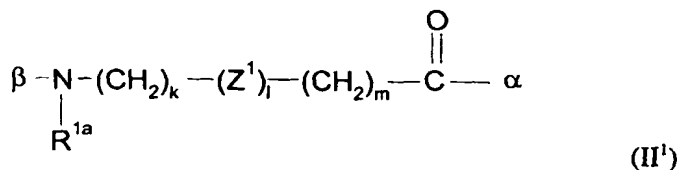
[0012] Derartige Verbindungen und deren Herstellung sind in der deutschen Offenlegungsschrift DE 196 03 033 A1 und in der Internationalen Patentanmeldung WO 97/26017 beschrieben worden.

[0013] Weiter kann das Molekülteil A gemäß Formel I die folgende Struktur aufweisen:



wobei

- q^1 eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,
- K für einen Komplexbildner oder Metallkomplex oder deren Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide steht,
- X eine direkte Bindung zur Perfluoralkylgruppe, eine Phenylengruppe oder eine C_1 - C_{10} -Alkylenkette ist, die gegebenenfalls 1 - 15 Sauerstoff-, 1 - 5 Schwefelatome, 1 - 10 Carbonyl-, 1 - 10 (NR)-, 1 - 2 $NRSO_2$ -, 1 - 10 CONR-, 1 Piperidin-, 1 - 3 SO_2 -, 1 - 2 Phenylengruppen enthält oder gegebenenfalls durch 1 - 3 Reste R^F substituiert ist, worin R für ein Wasserstoffatom, eine Phenyl-, Benzyl- oder eine C_1 - C_{15} -Alkylgruppe steht, die gegebenenfalls 1 - 2 $NHCO$ -, 1 - 2 CO-Gruppen, 1 - 5 Sauerstoffatome enthält und gegebenenfalls durch 1 - 5 Hydroxy-, 1 - 5 Methoxy-, 1 - 3 Carboxy-, 1 - 3 R^F -Reste substituiert ist
- Y^1 eine direkte Bindung oder eine Kette der allgemeinen Formel II¹ oder III¹ ist:



worin

EP 1 088 558 A2

- R^{1a} ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine C_1-C_7

Alkylgruppe ist, die gegebenenfalls substituiert ist mit einer Carboxy-, einer Methoxy- oder einer Hydroxygruppe,

- Z^1 eine direkte Bindung, eine Polyglycolethergruppe mit bis zu 5 Glycoleinheiten oder ein

Molekülteil der allgemeinen Formel IV¹ ist



worin R^{2a} eine C_1-C_7 -Carbonsäure, eine Phenylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine $-(CH_2)_{1-5}\text{-NH-K-}$ Gruppe ist,

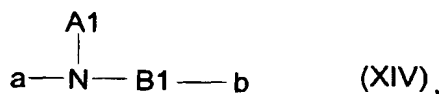
- α die Bindung an das Stickstoffatom der Gerüstkette, β die Bindung zum Komplexbildner oder Metallkomplex K darstellt,
- und in der die Variablen k und m für natürliche Zahlen zwischen 0 und 10 und 1 für 0 oder 1 stehen,

und wobei

- G eine CO- oder SO₂-Gruppe ist.

[0014] Derartige Verbindungen und deren Herstellung sind in der deutschen Offenlegungsschrift DE 197 29 013 A1 beschrieben worden.

[0015] Weiter kann das Molekülteil A gemäß allgemeiner Formel I für eine Gruppe $L^1\text{-M}^1$ stehen, worin L^1 für einen Linker und M^1 für einen Metallkomplex steht. Der Linker L^1 ist dabei ein Molekülteil gemäß allgemeiner Formel XIV



worin

N ein Stickstoffatom darstellt,

A1 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_1-C_{30} -Alkylgruppe, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-15 Sauerstoffatome, und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit 1-10 Hydroxygruppen, 1-2 COOH-Gruppen, einer Phenylgruppe, einer Benzylgruppe und/oder 1-5 -OR⁴-Gruppen, mit R⁴ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder eines C_1-C_7 -Alkylrestes, oder -B1-R^F bedeutet,

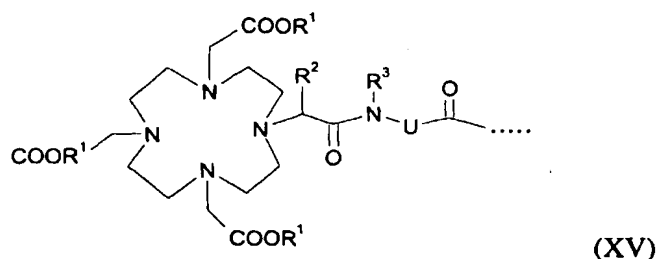
B1 eine geradkettige oder verzweigte C_1-C_{30} -Alkylengruppe, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5 -NH-CO- Gruppen, 1-5 -CO-NH- Gruppen, durch eine (gegebenenfalls durch eine COOH-Gruppe substituierte) Phenylengruppe, 1-3 Schwefelatome,

1-2 -N(B2)-SO₂- Gruppen, und/oder 1-2 -SO₂-N(B2)- Gruppen mit B2 in der Bedeutung von A1, eine NHCO-Gruppe, eine CONH-Gruppe, eine N(B2)-SO₂-Gruppe, oder eine -SO₂-N(B2)- Gruppe und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit dem Rest R^F,

bedeutet,

und worin a die Bindung zum Metallkomplex M und b die Bindung zur Perfluoralkylgruppe R^F darstellt.

[0016] Der Metallkomplex M^1 steht dabei für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel XV



wobei

R¹ für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83,

R² und R³ für ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₇-Alkylgruppe, eine Benzylgruppe, eine Phenylgruppe, -CH₂OH oder -CH₂-OCH₃,

U für den Rest L, wobei aber L und U unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können, stehen.

[0017] Derartige Verbindungen und deren Herstellung werden in der deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 199 14 101.0 sowie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben.

[0018] Besonders bevorzugt sind Metallkomplexe, bei denen das Zentralatom ein Gadoliniumatom (Ordnungszahl 64) ist. Metallkomplexe mit cyclischen Chelatoren sind gegenüber denen mit offenkettigen Chelatoren bevorzugt.

[0019] Besonders bevorzugte Gadoliniumkomplexe sind der Gadoliniumkomplex von 10-[1-Methyl-2-oxo-3-aza-5-oxo-5-[4-perfluorooctylsulfonyl-piperazin-1-yl]-pentyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (Herstellung siehe WO 97/26017, Beispiel 33),

der Gadoliniumkomplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,17-heptadecafluorheptadecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (Herstellung siehe DE 196 03 033, Beispiel 2),

1,4,7-Tris[1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3,6-diaza-2,5,8-trioxooctan-1,8-diyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex]-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (Herstellung siehe DE 197 29 013, Beispiel 1),

1,4,7-Tris[1,4,7-tris[(N-carboxylatomethyl)]-10-[N-1-methyl-3-aza-2,5-dioxopentan-1,5-diyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex]-10-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (Herstellung siehe DE 197 29 013, Beispiel 12),

der Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluorooctylsulfonyl)-nonyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (Herstellung siehe DE 196 03 033, Beispiel 1),

1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(2,3-dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex (Herstellung siehe Beispiele),

1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex (Herstellung siehe Beispiele),

1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-3,6,9,12,15-pentaoxa]-hexadexyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex (Herstellung siehe Beispiele),

sowie 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(5-hydroxy-3-oxa-pentyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex (Herstellung siehe Beispiele).

[0020] Die diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Substanzen sind solche der allgemeinen Formel XVI:



worin R^F einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen darstellt, L² für einen Linker und B² für eine hydrophile Gruppe steht. Der Linker L² ist eine direkte Bindung, eine —SO₂-Gruppe oder eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen, welche mit ein oder mehreren —OH, -

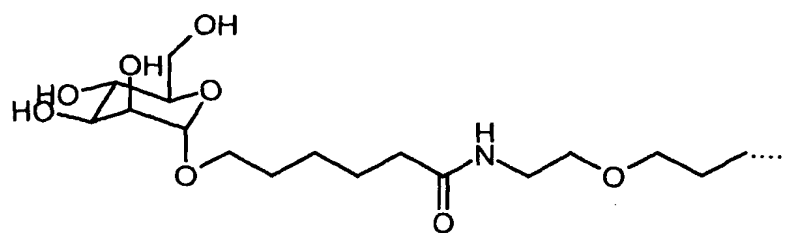
COO⁻, -SO₃-Gruppen substituiert sein kann und/oder gegebenenfalls ein oder mehrere —O-, -S-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -CONR-, -NRCO-, -SO₂-, -PO₄⁻-, -NH-, -NR-Gruppen, einen Arylring oder ein Piperazin enthält, wobei R für einen C₁- bis C₂₀-Alkylrest steht, welcher wiederum ein oder mehrere O-Atome enthalten kann und/oder mit —COO⁻ oder SO₃-Gruppen substituiert sein kann.

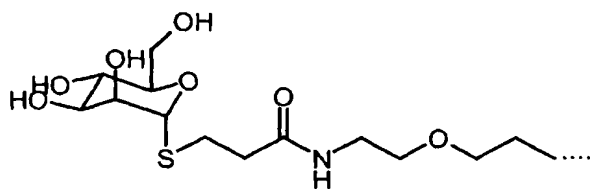
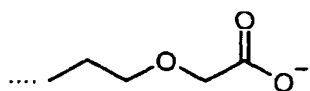
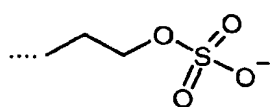
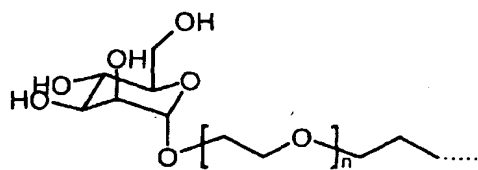
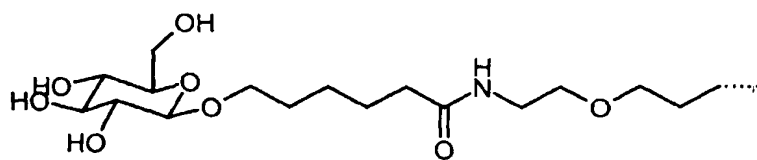
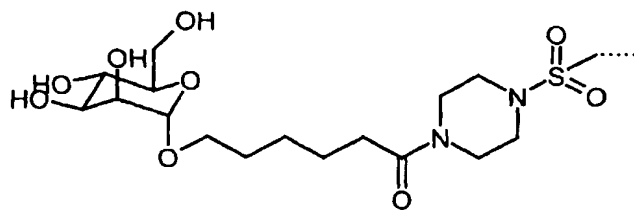
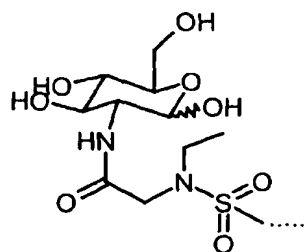
Die hydrophile Gruppe B² ist ein Mono- oder Disaccharid, eine oder mehrere benachbarte —COO⁻ oder —SO₃⁻-Gruppen, eine Dicarbonsäure, eine Isophthalsäure, eine Picolinsäure, eine Benzolsulfonsäure, eine Tetrahydropyrandicarbonsäure, eine 2,6-Pyridindicarbonsäure, ein quartäres Ammoniumion, eine Aminopolycarbonsäure, eine Aminodipolyethylenglycolsulfonsäure, eine Aminopolylethylenglycolgruppe, eine SO₂-(CH₂)₂-OH-Gruppe, eine Polyhydroxyalkylkette mit mindestens zwei Hydroxylgruppen oder eine oder mehrere Polyethylenglycolketten mit mindestens zwei Glycoleinheiten, wobei die Polyethylenglycolketten durch eine —OH oder —OCH₃-Gruppe terminiert sind. Derartige Substanzen sind teilweise bereits bekannt, teilweise wurden solche Substanzen zur Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierungen neu synthetisiert. Bekannte perfluoralkylhaltige Substanzen und deren Herstellung werden in den folgenden Publikationen beschrieben:

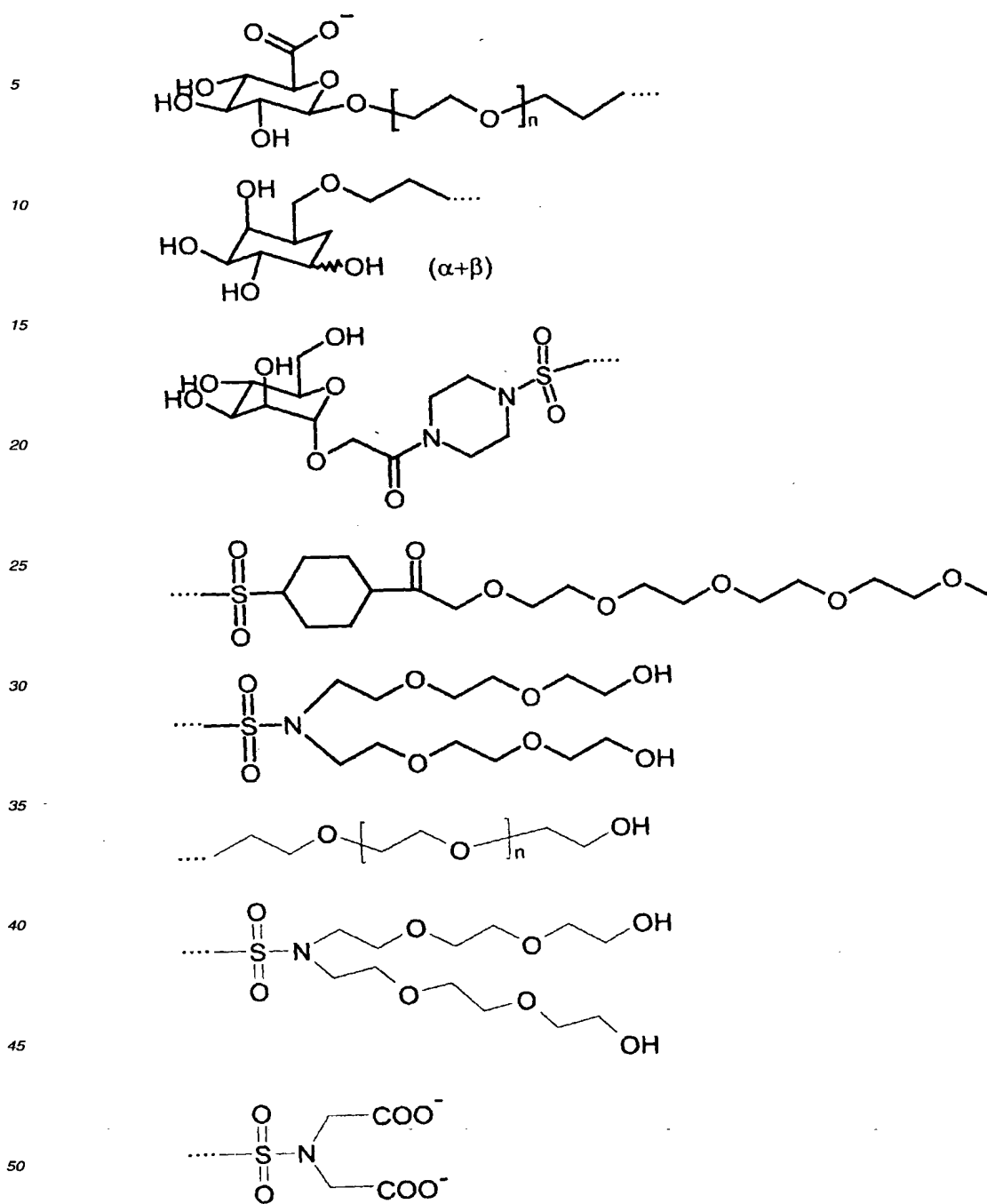
- J. G. Riess, Journal of Drug Targeting, 1994, Vol. 2, pp. 455-468;
- J. B. Nivet et al., Eur. J. Med. Chem., 1991, Vol. 26, pp. 953-960;
- M.-P. Krafft et al., Angew. Chem., 1994, Vol. 106, No. 10, pp. 1146-1148;
- M. Lanier et al., Tetrahedron Letters, 1995, Vol. 36, No. 14, pp. 2491-2492;
- F. Guillod et al., Carbohydrate Research, 1994, Vol. 261, pp. 37-55;
- S. Achilefu et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1995, Vol. 70, pp. 19-26;
- L. Clary et al., Tetrahedron, 1995, Vol. 51, No. 47, pp. 13073-13088;
- F. Szoni et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1989, Vol. 42, pp. 59-68;
- H. Wu et al., Supramolecular Chemistry, 1994, Vol. 3, pp. 175-180;
- F. Guiler et al., Angew. Chem. 1994, Vol. 106, No. 14, pp. 1583-1585;
- M.-P. Krafft et al., Eur. J. Med. Chem., 1991, Vol. 26, pp. 545-550;
- J. Greiner et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1992, Vol. 56, pp. 285-293;
- A. Milius et al., Carbohydrate Research, 1992, Vol. 229, pp. 323-336;
- J. Riess et al., Colloids and Surfaces A, 1994, Vol. 84, pp. 33-48;
- G. Merhi et al., J. Med. Chem., 1996, Vol. 39, pp. 4483-4488;
- V. Cirkva et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1997, Vol. 83, pp. 151-158;
- A. Ould Amanetoullah et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1997, Vol. 84, pp. 149-153;
- J. Chen et al., Inorg. Chem., 1996, Vol. 35, pp. 1590-161;
- L. Clary et al., Tetrahedron Letters, 1995, Vol. 36, No. 4, pp. 539-542;
- MM. Chaabouni et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1990, Vol. 46, pp. 307-315;
- A. Milius et al., New J. Chem., 1991, Vol. 15, pp. 337-344;
- M.-P. Krafft et al., New J. Chem., 1990, Vol. 14, pp. 869-875;
- J.-B. Nivet et al., New J. Chem., 1994, Vol. 18, pp. 861-869;
- C. Santaella et al., New J. Chem., 1991, Vol. 15, pp. 685-692;
- C. Santaella et al., New J. Chem., 1992, Vol. 16, pp. 399-404;
- A. Milius et al., New J. Chem., 1992, Vol. 16, pp. 771-773;
- F. Szönyi et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1991, Vol. 55, pp. 85-92;
- C. Santaella et al., Angew. Chem., 1991, Vol. 103, No. 5, pp. 584-586;
- M.-P. Krafft et al., Angew. Chem., 1993, Vol. 105, No. 5, pp. 783-785;

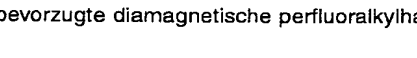
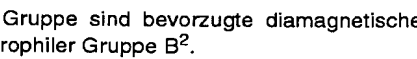
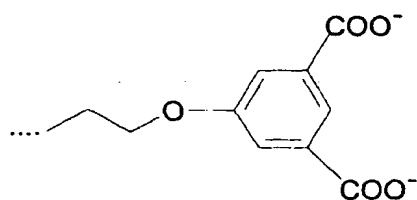
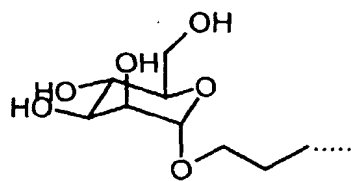
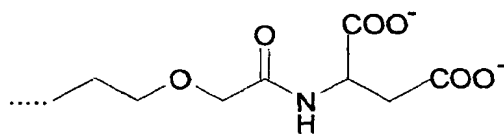
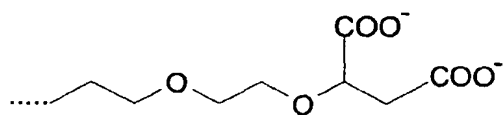
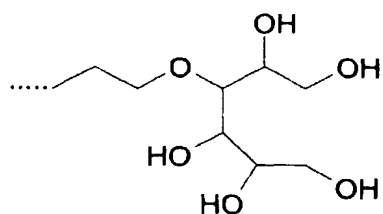
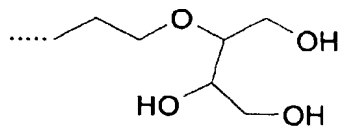
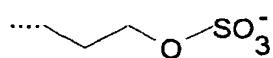
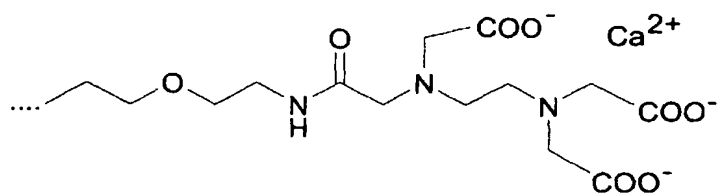
EP 0 548 096 B1.

[0021] Bevorzugte diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen sind solche, bei denen die hydrophile Gruppe B² zusammen mit dem Linker L¹ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe der folgenden Reste ist (n ist dabei eine Zahl zwischen 1 und 10):









[0022] Aus dieser Gruppe sind bevorzugte diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen solche mit einem Monosaccharid als hydrophiler Gruppe B².

[0023] Besonders bevorzugte diamagnetische perfluoralkylhaltige Verbindungen enthalten einen Perfluoralkylrest

EP 1 088 558 A2

R₁ mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, einen Linker L², welcher eine —SO₂-Gruppe oder eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen darstellt, die wiederum ein oder mehrere —O-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -CONR-, -NRCO-, -SO₂-Gruppen oder ein Piperazin enthält, worin R die oben angegebene Bedeutung hat, und ein Monosaccharid als hydrophile Gruppe B².

- 5 [0024] Weitere geeignete diamagnetische perfluoralkylhaltige Verbindungen sind Konjugate aus Cyclodextrin und perfluoralkylhaltigen Verbindungen. Diese Konjugate bestehen aus α-, β- oder γ-Cyclodextrin und Verbindungen der allgemeinen Formel XVIII



10

worin A¹ für ein Adamantan-, Biphenyl- oder Anthracenmolekül, L³ für einen Linker und R^F für einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen steht. Die hydrophile Gruppe B² wird bei diesen Konjugaten aus dem Cycodextrin und der Gruppe A¹ als Einschlußverbindung gebildet. Der Linker L³ ist eine geradkettige Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, welche durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, ein oder mehrere

15

CO-, SO₂-, CONH-, NHCO-, CONR-, NRCO-, NH-, NR-Gruppen oder ein Piperazin unterbrochen sein kann, wobei R ein C₁-C₅-Alkylrest ist.

Bevorzugte Verbindungen sind die folgenden Verbindungen:

20

25

30

35

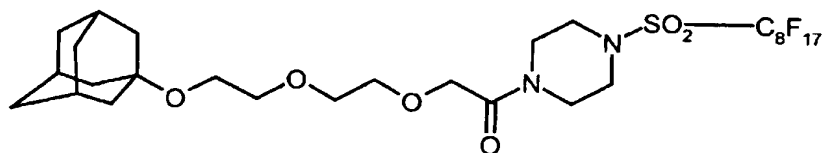
40

45

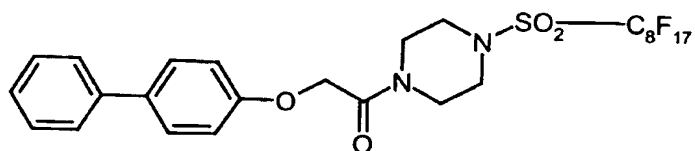
50

55

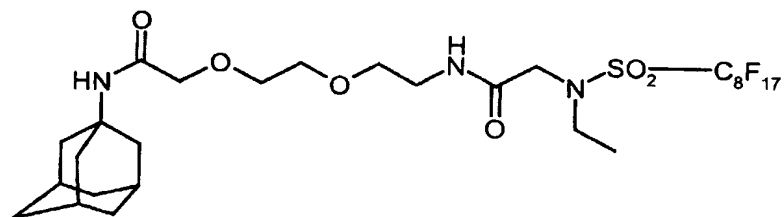
5



10

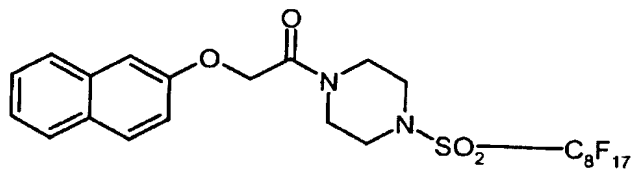


15



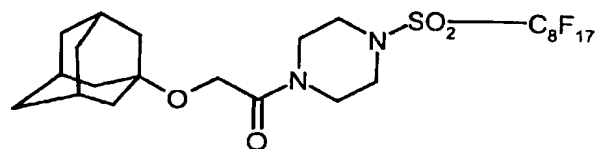
20

25



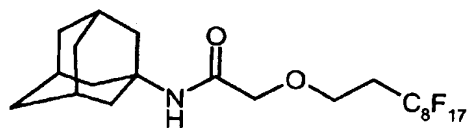
30

35

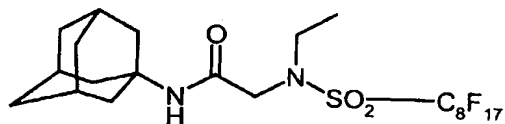


40

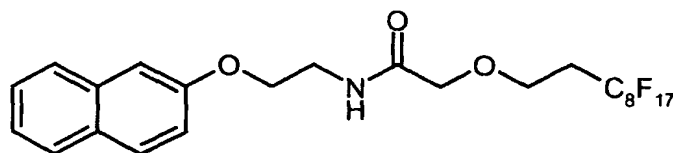
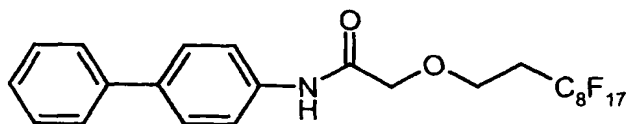
45



50



55



[0025] Die galenischen Formulierungen der vorliegenden Erfindung enthalten die paramagnetischen und diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Verbindungen in einem Mischungsverhältnis zwischen 5:95 und 95:5. Bevorzugt sind Mischungsverhältnisse zwischen 40:60 und 60:40 der beiden Substanzen. Beide Substanzen werden in millimolaren Konzentrationen verwendet. Es werden Konzentrationen zwischen 0.5 und 1000 mmol/l Lösungsmittel erreicht. Das Lösungsmittel ist bevorzugt Wasser. Die Metallkonzentration der Formulierungen liegt bevorzugt in einem Bereich von 50 — 250 mmol/l, da nur dann diagnostisch relevante Bilder in der Kernspintomographie erhalten werden.

[0026] Bevorzugt sind Mischungen aus paramagnetischen und diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Verbindungen, bei denen die Perfluoralkylketten eine Länge von 6 bis 12 Kohlenstoffatomen haben. Besonders bevorzugt sind Mischungen, bei denen sowohl die paramagnetischen als auch die diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Verbindungen eine Perfluoralkylkette mit 8 Kohlenstoffatomen aufweisen.

[0027] Die neuen galenischen Formulierungen zeigen überraschende Vorteile bei ihrer Verwendung als Kontrastmittel in der Kernspintomographie. Gegenüber den bereits bekannten Kontrastmitteln zeigen sie eine verbesserte Verträglichkeit und eine nahezu vollständige Ausscheidung. Weiter ist auch die lokale Verträglichkeit höher als bei den bisher bekannten Kontrastmitteln, und gleichzeitig zeigen die neuen Formulierungen eine höhere Organspezifität. Die Anreicherung in den Lymphknoten ist höher als bei den bekannten Kontrastmitteln für die Lymphographie. Dies führt zu einer höheren Relaxivität und damit zu einer verbesserten Bildgebung.

[0028] Die Herstellung der galenischen Formulierungen erfolgt dadurch, daß die paramagnetischen perfluoralkylhaltigen Verbindungen (Komponente A) und die diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Substanzen (Komponente B) in Molenbrüchen zwischen 0.05 und 0.95 an Komponente A oder B eingewogen und in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst werden. Ein besonders gut geeignetes Lösungsmittel ist Wasser. Dieser Lösung werden dann übliche galenische Zusätze wie z.B. Pufferlösungen und das Ca-Salz des Komplexbildners im Überschuß zugegeben. Bei 10 bis 100°C werden die Lösungen stark gerührt. Alternativ können die Lösungen bei 10 bis 100°C in einem Ultraschallbad behandelt werden. Eine weitere Alternative besteht darin, daß man die Lösungen mit Mikrowellen behandelt.

[0029] Bei Stoffen, die sich als Einzelkomponenten nicht in Wasser lösen, erweist es sich als vorteilhaft, einen Lösungsvermittler wie Alkohol (z.B. Methanol oder Ethanol) oder ein anderes mit Wasser mischbares Lösungsmittel zuzusetzen und dieses dann langsam abzudestillieren. Die Destillation kann unter Vakuum erfolgen. Der Rückstand wird anschließend in Wasser gelöst und die Lösung filtriert. Es ist auch möglich, jede Komponente für sich in jeweils einem Lösungsmittel getrennt zu lösen, dann zusammenzufügen und wie oben weiterzufahren. Als vorteilhaft hat es sich erwiesen, eine relativ stark konzentrierte Lösung (> 100 mmol) des Metallkomplexes (Komponente A) vorzulegen und dann Komponente B pur zuzugeben und wie oben erwähnt die Lösung zu Rühren oder mit Ultraschall bzw. Mikrowellen zu behandeln.

[0030] Beim Menschen können die galenischen Formulierungen der vorliegenden Erfindung lokal (entweder subkutan oder direkt perkutan in das interessierende Gewebe) injiziert werden. Es sind mehrere Injektionsorte (Quaddeln) mit einem jeweiligen Injektionsvolumen von 0.2 bis 1 ml gruppiert um den interessierenden Bereich herum (z.B. Tumor) möglich. Das injizierte Gesamtvolumen sollte dabei 5 ml in keinem Fall übersteigen. Das bedeutet, daß in der Formulierung eine Metallkonzentration von 50 — 250 mmol/l vorliegen muß, damit eine potentielle klinische Dosis von 5 — 10 µmol/kg Körpergewicht mit diesem Volumen appliziert werden kann. Der Applikationsort hängt davon ab, ob ein bestimmtes Lymphabflußgebiet aus dem dazu zugeordneten Gewebe spezifisch angefärbt werden soll (z.B. bei gynäkologischen oder Rektumtumoren), oder ob das unbekannte Abflußgebiet einer bestimmten Läsion (ergo der Bereich für eine mögliche therapeutische Intervention z.B. beim Melanom oder Mammakarzinom) dargestellt werden soll. Um

eine klinisch relevante Aussage zum Lymphknotenstatus z.B. bei malignen Tumoren zu erhalten, ist eine Anreicherung über drei aufeinanderfolgende Lymphknotenstationen mit relativ gleichmäßiger Verteilung (i.d.R. Konzentrationsabfall zwischen der ersten und der dritten Station nicht größer als Faktor von 3-4) wünschenswert. Für die MRT-Bildgebung werden im normalen Lymphknotengewebe, wo die Anreicherung der Verbindung erfolgt, Gadoliniumkonzentrationen von mindestens 50 µmol/l und höchstens 2500 µmol/l benötigt. Die Bildgebung kann (je nach Injektionsort und Gewebe) nach 30 Minuten erfolgen und ist dann noch für weitere 4 bis 6 Stunden nach Injektion möglich. Da mit den erfindungsgemäßen Verbindungen von Gadoliniumkomplexen vor allem die T1-Relaxationszeiten des Lymphknotengewebes beeinflusst werden, sind schnelle T1-gewichtete Sequenzen (z.B. Gradientenechosequenzen mit TR von 10-20 ms, TE von 5 ms und Flipwinkeln von 40-80°) am besten in der Lage, ein MRT-Enhancement der Lymphknotenstationen nachzuweisen. Da Lymphknoten sehr häufig in Fettgewebe eingebettet sind und dieses eine sehr hohe Signalintensität auf solchen Sequenzen besitzt, bieten sich auch fettunterdrückte Meßmethoden an. Paramagnetische Gadoliniumkomplexe in Verbindung mit T1-gewichteten Meßsequenzen haben gegenüber Formulierungen von superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln den großen Vorteil, daß sie MRT-Bilder mit höherer räumlicher Auflösung, mit geringeren Distorsionsartefakten (aufgrund von Suszeptibilitätsartefakten) und mit kürzerer Aufnahmezeit erlauben. Da eine positive Markierung der Lymphknoten erfolgt (d.h. Signalanstieg), sind auch MRT-Aufnahmen ohne Kontrastmittel zum Vergleich nicht mehr zwingend notwendig, und die Gesamtuntersuchungszeit pro Patient kann verkürzt werden.

[0031] Die erfindungsgemäßen galenischen Formulierungen sind besonders als Kontrastmittel für die Kernspintographie geeignet. Neben der Darstellung der Lymphknoten gelingt mit den erfindungsgemäßen galenischen Formulierungen auch die Darstellung des blood-pools.

[0032] Die nachfolgenden Beispiele erläutern den Gegenstand der Erfindung, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

Die Herstellung der verwendeten Metallkomplexe I - V beschrieben in	
Komplex	Literaturstelle
I	WO 97/26017 Gadolinium-Komplex von 10-[1-Methyl-2-oxo-3-aza-5-oxo-5-{4-perfluorooctylsulfonyl-piperazin-1-yl}-pentyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
II	WO 97/26017 Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11, 12,12, 13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,17-heptadecafluorheptadecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
III	DE 197 29 013 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3,6-diaza-2,5,8-trioxo-octan-1,8-diyl)1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-(N-2H,2H,4H,4H, 5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
IV	DE 197 29 013 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3-aza-2,5-dioxopentan-1,5-diyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
V	WO 97/26017 Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluorooctylsulfonyl)-nonyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Synthese der Metallkomplexe VI - IX

Metallkomplex VI

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(2,3-dihydroxypropyl)-amid

[0033] Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt

EP 1 088 558 A2

man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 5,47 g (60 mmol) 2,3-Dihydroxypropylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol= 15:1) chromatographiert.

Ausbeute: 29,70 g (87 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:				
ber.:	C 30,32	H 2,20	N 2,36	F 54,35
gef.:	C 30,12	H 2,41	N 2,18	F 54,15

b) N-(2,3-Dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluoridecyl)-amin

[0034] 30 g (48,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel VIa werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 50 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 300 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 60°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 Mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 15:1).

Ausbeute: 24,07 g (85 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:				
ber.:	C 31,05	H 2,61	N 2,41	F 55,66
gef.:	C 31,91	H 2,78	N 2,33	F 55,47

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(2,3-dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluoridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

[0035] 10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,21 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel VIb zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/ Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 16,09 g (85 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 6,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):				
ber.:	C 34,26	H 3,64	N 7,05	F 27,10
				Gd 13,19

EP 1 088 558 A2

(fortgesetzt)

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):					
gef.:	C 34,12	H 3,83	N 6,91	F 26,88	Gd 12,93

Metallkomplex VII

[0036] 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

[0037] 10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 3,51 (17 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 5 Stunden bei 15 °C. Zur Abtrennung des Harnstoffes wird die Lösung filtriert. Zum Filtrat gibt man 8,63 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel VIIIb und 5,06 g (50 mmol) Triethylamin zu und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1500 ml Diethylether/100 ml Aceton und rührt 30 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 13,86 g (78 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers

Wassergehalt: 9,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):					
ber.:	C 33,28	H 3,42	N 7,51	F 28,87	Gd 14,05
gef.:	C 33,12	H 3,61	N 7,37	F 28,69	Gd 13,89

Metallkomplex VIII

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäureamid

[0038] Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Dichlormethan gelöst. Dann wird bei 0°C Ammoniakgas für ca. 2 Stunden in die Lösung geleitet. Man rührt 4 Stunden bei 0°C nach, anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 27,85 g (93 % d. Th.)

Elementaranalyse:				
ber.:	C 27,66	H 1,55	N 2,69	F 61,97
gef.:	C 27,49	H 1,72	N 2,54	F 61,81

b) 1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecylamin, Hydrochlorid

[0039] 27 g (51,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel VIIIa werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 400 ml Ethanol/100 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 60°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus wenig Ethanol/Diethylether um.

EP 1 088 558 A2

Ausbeute: 26,75 g (95 % d. Th.) eines farblosen, kristallinen Feststoffes

5

Elementaranalyse:					
ber.:	C 26,51	H 2,04	N 2,58	F 59,41	Cl 6,52
gef.:	C 26,37	H 2,21	N 2,46	F 59,25	Cl. 6,38

10

[0040] c) 3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecansäure-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluoridecyl)-amid
[0041] Zu 26,5 g (48,74 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel VIIIb und 14,8 g (146,2 mmol) Triethylamin, gelöst in 300 ml Dichlormethan tropft, gibt man bei 0°C 14,24 g (50 mmol) 3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecansäurechlorid und rührt 3 Stunden bei 0°C. Man gibt 300 ml 5 % ige aqu. Salzsäure zu und rührt 30 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton: 20:1).

15

Ausbeute: 32,03 g (87 % d. Th.) eines farblosen Öls

20

Elementaranalyse:				
ber.:	C 36,57	H 4,00	N 1,85	F 42,75
gef.:	C 36,46	H 4,12	N 1,76	F 42,53

25

d) N-(3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H-3-oxa)perfluoridecyl)-amid

30

[0042] 31 g (41,03 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel VIIIc werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 25 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2 Propanol= 15:1).

35

Ausbeute: 27,68 g (91 % d. Th.)

40

Elementaranalyse:				
ber.:	C 37,26	H 4,35	N 1,89	F 43,56
gef.:	C 37,11	H 4,51	N 1,73	F 43,41

45

e) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-((3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-3,6,9,12,15-pentaoxa)-hexadecyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluoridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

50

[0043] 10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 11,77 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel VIId zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Was-

55

ser).

Ausbeute: 18,05 g (84 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 6,2 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):					
ber.:	C 37,28	H 4,47	N 6,21	F 23,87	Gd 11,62
gef.:	C 37,11	H 4,61	N 6,03	F 23,64	Gd 11,42

Metallkomplex IX

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(5-hydroxy-3-oxa-pentyl)-amid

[0044] Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 6,25 g (60 mmol) 5-Hydroxy-3-oxa-pentylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1) chromatographiert.

Ausbeute: 32,20 g (92 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:				
ber.:	C 31,54	H 2,65	N 2,30	F 53,01
gef.:	C 31,61	H 2,84	N 2,14	F 52,85

b) N-(5-Hydroxy-3-oxa-pentyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

[0045] 30 g (49,24 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel IXa werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 10 Stunden bei 50°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 Mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 26,09 g (89 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:				
ber.:	C 32,28	H 3,05	N 2,35	F 54,25
gef.:	C 32,12	H 3,21	N 2,18	F 54,09

EP 1 088 558 A2

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(5-hydroxy-3-oxa-pentyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

[0046] 10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,45 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel IXb zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 16,10 g (84 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 5,7 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):					
ber.:	C 34,83	H 3,84	N 6,96	F 26,76	Gd 13,03
gef.:	C 34,65	H 3,96	N 6,84	F 26,62	Gd 12,91

Beispiel 1

a) 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- α,β -D-mannopyranose

[0047] Auf analoge Weise, wie in der Literatur beschrieben [M.L. Wolfrom und A. Thompson in Methods in Carbohydrate Chemistry (R.L. Whistler, M.L. Wolfrom and J.N. BeMiller, Eds.), Academic Press, New York, Vol. II, 53, pp. 211-215, (1963)] liefert die Umsetzung von 150 g (832.5 mmol) α,β -D-Mannopyranose mit einem Gemisch aus 1500 ml absolutem Pyridin und 1500 ml Essigsäureanhydrid nach Aufarbeitung 315 g (96,7 %) der oben genannten Titelverbindung als Rohprodukt in Form eines viskosen und farblosen Öls. Durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung der so erhaltenen Titelverbindung konnte das α zu β -Verhältnis beider Anomeren mit 4:1 bestimmt werden. Auf eine Trennung der α,β -Anomeren der oben genannten Titelverbindung kann zur Durchführung der nachfolgenden Reaktionsschritte verzichtet werden.

Elementaranalyse:		
ber.:	C 49,21	H 5,68
gef.:	C 49,12	H 5,78

b) 6-[1-O- α -(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-mannopyranosyl)-hexansäureethylester]

[0048] Auf analoge Weise, wie in der Literatur für die Synthese von Aryl Glycopyranosiden beschrieben [J. Conchie und G.A. Levvy in Methods in Carbohydrate Chemistry (R.L. Whistler, M.L. Wolfrom and J.N. BeMiller, Eds.), Academic Press, New York, Vol. II, 90, pp. 345-347, (1963)] führt die Umsetzung von 156,2 g (400 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a) als α,β -Anomerengemisch mit 67 ml (400 mmol) 6-Hydroxy-hexansäureethylester und 60,8 ml (520 mmol) Zinn-IV-chlorid in insgesamt 600 ml 1,2-Dichlorethan nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Eluent: Hexan/Essigsäureethylester 2:1) zur Bildung von 100,05 g (51 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und viskoses Öl. Durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung der so erhaltenen Titelverbindung konnte gezeigt werden, daß es sich bei der oben genannten Titelverbindung ausschließlich um das reine α -Anomere handelt.

Elementaranalyse:		
ber.:	C 52,94	H 6,77
gef.:	C 52,80	H 6,78

10 c) 6-[1-O- α -(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-mannopyranosyl)-hexansäure

[0049] Eine gerührte Suspension von 141,0 g (289 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1b) in 200 ml Dioxan wird bei Raumtemperatur und unter gleichzeitigem kräftigen Rühren portionsweise mit insgesamt 238,5 g (4,26 mol) fein gepulvertem Kaliumhydroxydpulver versetzt. Zur Erhöhung der Rührfähigkeit wird das Reaktionsgemisch mit weiteren 200 ml Dioxan versetzt und die so erhaltene Suspension im Anschluß zur Siedehitze erhitzt und bei dieser Temperatur mit insgesamt 372 ml (3,128 mol) Benzylbromid über einen Zeitraum von zwei Stunden tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 4 Stunden bei 110 °C gefolgt von 12 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zum Zwecke der Aufarbeitung in insgesamt 2,5 Liter Eiswasser langsam eingegossen und die Wasserphase im Anschluß vollständig mit Diethylether extrahiert. Nach dem Waschen der so erhaltenen Etherphase und dem anschließenden Trocknen der selbigen über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Diethylether im Vakuum abgezogen. Überschüssiges Benzylbromid wird anschließend im Ölpumpenvakuum quantitativ bei einer Ölbadtemperatur von 180 °C aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert. Der so erhaltene, harzig-ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:10) als Eluent gereinigt.

25 Ausbeute: 172,2 g (91,0 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und äußerst viskosen Öls

Elementaranalyse:		
ber.:	C 75,68	H 7,16
gef.:	C 75,79	H 7,04

30 d) 6-[1-O- α -(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-mannopyranosyl)-hexansäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluoridecyl)-amid

[0050] In 1200 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 100g (134 mmol) der in Beispiel 1c) beschriebenen Säure sowie 13.5 g (134 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen auf -15°C tropft man unter Rühren eine Lösung von 18.45 g (135 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam hinzu, wobei die Innentemperatur -10°C nicht überschreitet. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei -15°C tropft man eine Lösung von 165.5 g (134 mmol) 1-Amino-1H,1H,2H,2H-perfluorodecan und 13.5 g (134 mmol) Triethylamin in 250 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -20°C hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei -15°C sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird in 300 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 400 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 500 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Hexan/2-Propanol (10:5:1) als Eluent gereinigt.

50 Ausbeute: 143,8 g (86,9 % d. Th.)

Elementaranalyse:				
ber.:	C 57,38	H 4,98	N 1,13	F 26,15

EP 1 088 558 A2

(fortgesetzt)

Elementaranalyse:				
gef.:	C 57,30	H 5,44	N 1,01	F 26,25

e) 6-[1-O- α -D-mannopyranosyl)-hexansäure N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl)-amid

[0051] 40,0 g (32,38 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1d) werden in 750 ml 2-Propanol gelöst und mit 2,0 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 12 Stunden bei 22°C und 1 Atmosphäre Wasserstoffdruck hydriert. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab und engt das Filtrat zur Trockne ein. Der verbleibende Rückstand wird in 300 ml Dimethylsulfoxid aufgenommen und aus der so erhaltenen Produktlösung erhält man durch Versetzen mit insgesamt 1000ml Diethylether nach dem Absaugen des ausgefallenen Feststoffes 21,52 g (88,0 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und kristallines Pulver mit dem Zersetzungsschmelzpunkt von 88,5 °C.

Elementaranalyse :				
ber.:	C 36,01	H 5,92	N 1,75	F 40,34
gef.:	C 36,07	H 6,08	N 1,76	F 40,66

f) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex I und 6-[1-O- α -D-mannopyranosyl)-hexansäure N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl)amid

[0052] Zu 35 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes I (280 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa₃DTPA) gibt man 3,17 g (4,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 98 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 μ m Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 2

a) 1-O- α -D-[(1-Perfluorooctylsulfonylpiperazin-4-carbonyl)-pentyl-5]-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose

[0053] In 800 ml eines Gemisches aus Tetrahydrofuran/Acetonitril (Mischungsverhältnis 7:3) werden 74,59 g (100 mmol) der in Beispiel 1c) beschriebenen Säure sowie 10,11 g (100 mmol) Triethylamin gelöst. Anschließend wird bei Raumtemperatur tropfenweise mit 500 ml einer Tetrahydrofuran Lösung von 58,0 g (102,0 mmol) 1-Perfluorooctylsulfonylpiperazin; 10,11 g (100 mmol) Triethylamin und 16,84 g (110 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol versetzt. Die so erhaltene Reaktionslösung wird bei -5 °C mit einer Lösung von 22,7 g (110 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, gelöst in 100 ml Tetrahydrofuran, versetzt und anschließend bei -5 °C noch für zwei weitere Stunden gerührt. Nach dem Auftauen der Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur weitere 12 Stunden gerührt, vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das erhaltene Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird in 600 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 300 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie zweimal mit je 300 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Aceton/2-Propanol (16:2:1) als Eluent gereinigt

Ausbeute: 113,01 g (79,8 % d. Th.) eines farblosen und viskosen Öls

Elementaranalyse:					
ber.:	C 58,52	H 4,27	N 1,98	S 2,26	F 22,80

EP 1 088 558 A2

(fortgesetzt)

Elementaranalyse:					
gef.:	C 58,42	H 4,41	N 1,80	S 2,28	F 23,02

b) 1-O- α -D-[(1-Perfluorooctylsulfonyl-piperazin-4-carbonyl)-pentyl-5]-mannopyranose

[0054] 50 g (35,30 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2a) werden in einer Mischung bestehend aus 500 ml 2-Propanol und 50 ml Wasser gelöst und 2 g Palladiumkatalysator (10 % Pd auf Aktivkohle) hinzugegeben. Man hydriert für 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Methanol gelöst und das Reaktionsprodukt durch Versetzen mit insgesamt 800 ml Diethylether zur Fällung gebracht. Nach dem Absaugen des so erhaltenen Feststoffs wird dieser im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 29,51 g (99 % d. Th.) eines amorphen Feststoffes

Elementaranalyse:					
ber.:	C 34,13	H 3,46	N 3,32	S 3,80	F 38,23
gef.:	C 34,28	H 3,81	N 3,25	S 3,80	F 38,01

c) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex II und 1-O- α -D-[(1-Perfluorooctylsulfonyl-piperazin-4-carbonyl)-pentyl-5]-mannopyranose

[0055] Zu 47 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes II (250 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Natriumchloridlösung) gibt man 9,92 g (11,75 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2b) und erwärmt für 10 Minuten in der Mikrowelle. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, durch ein 0,2 μ m-Filter filtriert und das Filtrat in Vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 250 mmol Gd/L).

Beispiel 3

a) 2-Acetamido-2-deoxy-1,3,4,6-(tetra-O-benzyl)- α , β -D-glucopyranose

[0056] Zu einer gerührten Suspension von 20,16 g (700 mmol; 80 % ig in Mineralöl) Natriumhydrid in 150 ml Dimethylsulfoxid gibt man bei Raumtemperatur insgesamt 24,0 g (108,5 mmol) 2-Acetamido-2-deoxy- α , β -D-glucopyranose, gelöst in 500 ml absolutem Dimethylsulfoxid, tropfenweise hinzu. Anschließend läßt man noch 120 Minuten bei Raumtemperatur nachrühren und tropft dann 159,5 g (1,26 mol) Benzylchlorid hinzu. Die so erhaltene Reaktionslösung wird im Anschluß für weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung langsam in 1,5 Liter Eiswasser eingegossen und anschließend erschöpfend mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Diethyletherphasen werden im Anschluß zweimal mit je 600 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie zweimal mit je 800 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1: 5) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 48,68 g (73,6 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines viskosen und farblosen Öls

Elementaranalyse:			
ber.:	C 70,92	H 6,45	N 6,89
gef.:	C 71,43	H 6,44	N 7,02

EP 1 088 558 A2

b) 1-O-Benzyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-amino-2-deoxy- α,β -D-glucopyranose

[0057] 30,0 g (49,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3a) werden in einer Mischung aus 750 ml Methanol und 215 ml Wasser suspendiert und bei Raumtemperatur mit insgesamt 440 ml (49,2 mmol) einer 0,112 molaren wässrigen Perchorsäurelösung tropfenweise versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung noch 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und die so erhaltene, nun homogene, Reaktionslösung wird im Anschluß im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Durch Versetzen des verbleibenden öligen Rückstandes mit einer Mischung aus gleichen Teilen Hexan und Dichlormethan wird dieser zur Kristallisation gebracht. Das kristalline Reaktionsprodukt wird abgesaugt, mit Hexan gewaschen und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute: 27,08g (86 % d. Th.) an oben genannter Titelverbindung in Form ihres Perchlorates, welches als farblose, kristalline Verbindung vorliegt.
Schmelzpunkt : 180,5 - 181,5 °C

Elementaranalyse:				
ber.:	C 63,68	H 5,98	N 2,19	Cl 5,54
gef.:	C 63,43	H 6,04	N 2,02	Cl 5,71

c) 1,3,4,6-Tetra-O-benzyl-2-desoxy-2-[acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-1- α,β -D-glucopyranose

[0058] In 350 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 20,8 g (35,6 mmol) der 2-[N-Ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-aminoessigsäure sowie 3,60 g (35,6 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf -15°C bis -20°C tropft man bei dieser Temperatur unter Rühren eine Lösung von 4,92 g (35,6 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 75 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam hinzu, wobei die Zutropfgeschwindigkeit so zu wählen ist, daß eine Innentemperatur von -10°C nicht überschritten wird. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei -15°C tropft man anschließend eine Lösung von 22,78 g (35,6 mmol) des Perchlorats (Titelverbindung aus Beispiel 3b) und 3,60g (35,6 mmol) Triethylamin, in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -20°C langsam hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei -15°C sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird in 250 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 200 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:5) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 33,3 g (84,6% d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl

Elementaranalyse:					
ber.:	C 49,92	H 3,92	N 2,53	F 29,18	S 2,90
gef.:	C 49,99	H 4,11	N 2,69	F 29,22	S 3,01

d) 2-Desoxy-2-[acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-1- α,β -D-glucopyranose

[0059] 20,0 g (18,06 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3c) werden in 250 ml 2-Propanol gelöst und mit 1,5 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 12 Stunden bei 22°C und 1 Atmosphäre Wasserstoffdruck hydriert. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab und engt das Filtrat zur Trockne ein. Der verbleibende Rückstand wird in 300 ml Dimethylsulfoxid aufgenommen und aus der so erhaltenen Produktlösung erhält man durch Versetzen mit 750 ml einer Mischung aus gleichen Teilen Diethylether und Essigsäureethylester nach dem Absaugen des ausgefallenen Feststoffes 12,65g (93,8 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und kristallines Pulver. Die oben genannte Titelverbindung liegt als α/β -Anomerengemisch vor, wobei das Verhältnis bezüglich der beiden möglichen Anomeren durch ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen zu ca. 1:1,2 bestimmt wurde.

EP 1 088 558 A2

Demnach handelt es sich bei der Titelverbindung um ein fast annähernd gleichverteiltes α/β -Anomerengemisch .

Schmelzpunkt: 132,5 - 133 °C.

Elementaranalyse:					
ber.:	C 28,97	H 2,57	N 3,75	F 43,27	S 4,30
gef.:	C 29,09	H 2,56	N 3,84	F 43,36	S 4,42

e) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex III und 2-Desoxy-2-[acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluorooctyl-sulfonyl)-amino]-1- α,β -D-glucopyranose

[0060] Zu 51 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes III (300 mmol/L), gelöst in 0,45 %iger Natriumchloridlösung (pH 7,4 / 0,25 mg/L CaNa_3DTPA) gibt man eine Lösung aus 4,90 g (6,57 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3d, gelöst in 200 ml Ethanol, zu und rührt 2 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mit dest. Wasser auf insgesamt 153 ml aufgefüllt. Man rührt 10 Minuten bei 40°C und filtriert über ein 0,2 μm Filter. Das Filtrat wird in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 4

a) 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- α -D-glucopyranose

[0061] Auf analoge Weise, wie zur Synthese der Titelverbindung 1a) beschrieben, liefert die Umsetzung von 100 g (555,0 mmol) α -D-Glucopyranose mit einem Gemisch aus 1000 ml absolutem Pyridin und 1000 ml Essigsäureanhydrid nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus 95 %igem wässrigem Ethanol 190,6 g (88,0 %) der oben genannten Titelverbindung als farblose und kristalline Verbindung. Durch ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchung der so erhaltenen Titelverbindung konnte das α zu β -Verhältnis von beiden möglichen Anomeren mit $\geq 98:2$ bestimmt werden. Demnach handelt es sich bei der Titelverbindung um das ausschließlich α -konfigurierte Anomere.

Schmelzpunkt : 110,5 °C

Elementaranalyse:		
ber.:	C 49,21	H 5,68
gef.:	C 49,24	H 5,68

b) 5-(Ethoxycarbonyl)pentyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosid

[0062] Auf analoge Weise, wie bei der Synthese der Titelverbindung aus Beispiel 1b) beschrieben, liefert die Umsetzung von 130,0 g (332,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4a) mit 55,8 ml (332,8 mmol) 6-Hydroxy-hexansäureethylester und 50,6 ml (520 mmol) Zinn-IV-chlorid in 500 ml 1,2-Dichlorethan nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Eluent : Hexan/Essigsäureethylester 2:1) 101,85 g (62,4 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und viskoses Öl. Nach ^1H -NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von $J_{1,2} = 8,8$ Hz eindeutig auf das Vorliegen der β -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden, welche zudem die einzig vorliegende Konfiguration am Anomeriezentrum darstellt. Somit konnte die oben genannte Titelverbindung nur in Form des β -konfigurierten Anomeren dargestellt werden.

Elementaranalyse:		
ber.:	C 52,94	H 6,77
gef.:	C 52,77	H 6,70

5

10 c) 5-(Carboxy)pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosid

[0063] Eine gerührte Suspension von 100,0 g (204,96 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4b) in 150 ml Dioxan wird bei Raumtemperatur und unter gleichzeitigem, kräftigen Rühren portionsweise mit insgesamt 169,14 g (3,02 mol) fein gepulvertem Kaliumhydroxydpulver versetzt. Zur Erhöhung der Rührfähigkeit wird das Reaktionsgemisch mit weiteren 150 ml Dioxan versetzt und die so erhaltene Suspension im Anschluß zur Siedehitze erhitzt und bei dieser Temperatur mit insgesamt 264 ml (2,218 mol) Benzylbromid über einen Zeitraum von zwei Stunden tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 4 Stunden bei 110 °C gefolgt von 12 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zum Zwecke der Aufarbeitung in insgesamt 2,0 Liter Eiswasser langsam eingegossen und die Wasserphase im Anschluß vollständig mit Diethylether extrahiert. Nach dem Waschen der so erhaltenen Etherphase und dem anschließenden Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Diethylether im Vakuum abgezogen. Überschüssiges Benzylbromid wird anschließend im Ölpumpenvakuum quantitativ bei einer Ölbadtemperatur von 180°C aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert. Der so erhaltene, verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:10) als Eluent gereinigt.

25 Ausbeute: 128,8 g (84,3 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und äußerst viskosen Öls

30

Elementaranalyse:		
ber.:	C 75,68	H 7,16
gef.:	C 75,66	H 7,23

35

d) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-1-O- β -D-[6-hexansäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H, 5H,5H-perfluortridecyl)-amid]-glucopyranose

[0064] In 825 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 68,5 g (91,79 mmol) der in Beispiel 4c) beschriebenen Säure sowie 9,25 g (91,79 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf -15°C bis -20°C tropft man bei dieser Temperatur unter Rühren eine Lösung von 12,64 g (92,5 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam hinzu, wobei die Zutropfgeschwindigkeit so zu wählen ist, daß eine Innentemperatur von -10°C nicht überschritten wird. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei -15°C tropft man anschließend eine Lösung von 46,40 g (91,79 mmol) 1H, 1H, 2H, 2H-heptadecafluoro-1-(2-aminoethoxy)-decan und 9,25 g (91,79 mmol) Triethylamin, als Lösung in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -20°C langsam hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei -15°C sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird in 250 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 300 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 400 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Hexan/2-Propanol (10:5:1) als Eluent gereinigt.

55

Ausbeute: 104,7 g (92,4% d. Th.) der o. g. Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl

Elementaranalyse:				
ber.:	C 57,38	H 4,98	N 1,13	F 26,15
gef.:	C 57,27	H 5,09	N 1,11	F 26,08

e) 1-O- β -D-[6-Hexansäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluoridecyl)-amid]-glucopyranose

[0065] 40,0 g (32,38 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4d) werden in 750 ml 2-Propanol gelöst und mit 2,0 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 12 Stunden bei 22°C und 1 Atmosphäre Wasserstoffdruck hydriert. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab und engt das Filtrat zur Trockne ein. Der verbleibende Rückstand wird in 300 ml Dimethylsulfoxid aufgenommen und aus der so erhaltenen Produktlösung erhält man durch Versetzen mit insgesamt 1000ml Diethylether und nachfolgendem Absaugen des ausgefallenen Feststoffes 22,05 g (90,2 % d. Th.) der Titelverbindung als farbloses und kristallines Pulver mit einem Zersetzungsschmelzpunkt von 122-124 °C.

Elementaranalyse :				
ber.:	C 36,01	H 5,92	N 1,75	F 40,34
gef.:	C 36,07	H 6,08	N 1,76	F 40,66

f) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex IV und 1-O- β -D-[6-Hexansäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluoridecyl)-amid]-glucopyranose

[0066] Zu 37 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes IV (300 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa_3DTPA) gibt man 20,29 g (25,9 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4e und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 111 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 μm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 5

a) 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorodecyl)-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl)- α -D-mannopyranose

[0067] Die Umsetzung von 50 g (128,09 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a), welche als 4:1 Gemisch bezüglich der α,β -Anomeren eingesetzt wird, mit einer Lösung von 75,84 g (128,1 mmol) 1-Hydroxy-1H,1H,2H,2H-perfluorodecan in 150 ml 1,2-Dichlorethan sowie insgesamt 19,47 g (166,53 mmol) Zinn-IV-chlorid, in Analogie wie für die Synthesen der Titelverbindungen aus den Beispielen 1b) und 4b) beschrieben, führt nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Eluent: Hexan/Essigsäureethylester, 2:1) zur Bildung von 74,2 g (63,4 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines viskosen und farblosen Öls. Nach ^1H -NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung, konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von $J_{1,2} = 1,3 \text{ Hz}$ eindeutig auf das Vorliegen der α -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden, welche zudem die ausschließlich vorliegende Konfiguration am Anomeriezentrum ist, so daß demnach die oben genannte Titelverbindung nur in Form des reinen α -konfigurierten Anomeren dargestellt werden konnte.

Elementaranalyse:		
ber.:	C 44,65	H 2,53
		F 35,32

(fortgesetzt)

Elementaranalyse:			
gef.:	C 44,77	H 2,61	F 35,09

b) 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorodecyl)- α -D-mannopyranose

[0068] 25 g (27,33 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5a) werden 400 ml absolutem Methanol suspendiert und bei 5 °C mit einer katalytischen Menge Natriummethanolat versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3h bei Raumtemperatur zeigt die Dünnschichtchromatographische Kontrolle (Eluent: Chloroform / Methanol 9:1) des Reaktionsverlaufs bereits quantitative Umsetzung an. Zum Zwecke der Aufarbeitung wird die nun klare Reaktionslösung durch Versetzen mit Amberlite IR 120 (H⁺-Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abgesaugt und das so erhaltene methanolische Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der erhaltene kristalline Rückstand wird durch zweimaliges Umkristallisieren aus Ethanol gereinigt. Nach ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung, konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von $J_{1,2} = 1.0$ Hz eindeutig auf das Vorliegen der α -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden. Die vorliegende α -Konfiguration ist die am Anomeriezentrum ausschließlich vorliegende Konfiguration, d.h. die Menge an möglicherweise gebildetem β -konfigurierten Anomeren der Titelverbindung liegt unterhalb der ¹H-NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des reinen α -konfigurierten Anomeren dargestellt.

Ausbeute: 16,2 g (94,6 % d. Th.) eines farblosen und kristallinen Feststoffes
Schmelzpunkt: 172-174 °C unter Zersetzung.

Elementaranalyse :			
ber.:	C 30,69	H 2,41	F 51,57
gef.:	C 30,57	H 2,48	F 51,65

c) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex II und 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorodecyl)- α -D-mannopyranose

[0069] Zu 50 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes II (150 mmol/L), gelöst in 0,45 %iger Natriumchloridlösung (pH 7,4 / 0,25 mg/L CaNa₃DTPA), gibt man eine Lösung aus 2,01 g (3,21 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b, gelöst in 200 ml Ethanol zu und rührt 2 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedunstet und der Rückstand mit dest. Wasser auf insgesamt 75 ml aufgefüllt. Man rührt 10 Minuten bei 40°C und filtriert über ein 0,2 μ m Filter. Das Filtrat wird in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 6

a) 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorododecyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranose

[0070] Die Umsetzung von 35 g (89,66 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a), welche als 4:1 Gemisch bezüglich der α , β -Anomeren eingesetzt wird, mit einer Lösung von 50,60 g (89,7 mmol) 1-Hydroxy-1H,1H,2H,2H-perfluorododecan in 100 ml 1,2-Dichlorethan sowie insgesamt 13,63 g (16,61 mmol) Zinn-IV-chlorid, in Analogie wie für die Synthesen der Titelverbindungen aus den Beispielen 1b), 4b) und 5b) beschrieben, führt nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Eluent: Hexan/Essigsäureethylester = 2:1) zur Bildung von 62,49 g (68,7 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines viskosen und farblosen Öls. Nach ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung, konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von $J_{1,2} = 1.4$ Hz eindeutig auf das Vorliegen der α -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden, welche zudem die ausschließlich vorliegende Konfiguration am Anomeriezentrum ist, so daß demnach die oben genannte Titelverbindung nur in Form des reinen α -konfigurierten Anomeren dargestellt werden konnte.

Elementaranalyse:			
ber.:	C 42,62	H 2,28	F 39,32
gef.:	C 42,55	H 2,38	F 39,40

b) 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorododecyl)- α -D-mannopyranose

[0071] 25 g (24,64 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6a) werden 400 ml absolutem Methanol suspendiert und bei 5 °C mit einer katalytischen Menge Natriummethanolat versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3h bei Raumtemperatur zeigt die dünnschichtchromatographische Kontrolle (Eluent: Chloroform/Methanol=9:1) des Reaktionsverlaufs bereits quantitative Umsetzung an. Zum Zwecke der Aufarbeitung wird die nun klare Reaktionslösung durch Versetzen mit Amberlite IR 120 (H⁺-Form)Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abgesaugt und das so erhaltene methanolische Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der erhaltene kristalline Rückstand wird durch zweimaliges Umkristallisieren aus einem Gemisch aus 2-Propanol /Ethanol (1:1) gereinigt. Nach ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung, konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von J_{1,2} = 0.9 Hz eindeutig auf das Vorliegen der α -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden. Die vorliegende α -Konfiguration ist die am Anomeriezentrum ausschließlich vorliegende Konfiguration, d.h. die Menge an möglicherweise gebildetem β -konfigurierten Anomeren der Titelverbindung liegt unterhalb der ¹H-NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des reinen α -konfigurierten Anomeren dargestellt.

Ausbeute: 16,96 g (90,8% d. Th.) eines farblosen und kristallinen Feststoffes
Schmelzpunkt : 187-188 °C unter Zersetzung.

Elementaranalyse :			
ber.:	C 29,77	H 2,08	F 54,93
gef.:	C 29,70	H 2,28	F 54,83

c) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex V und 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorododecyl)- α -D-mannopyranose

[0072] Zu 52 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes V (180 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Natriumchloridlösung, gibt man 1,70 g (2,34 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6b und erwärmt für 10 Minuten in der Mikrowelle. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, durch ein 0,2 μ m-Filter filtriert und das Filtrat in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 180 mmol Gd/L)

Beispiel 7

a) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl)-1-O- α -D-[3,6,9-trioxa-(C₁₂-C₁₉-heptadecafluor)-nonadecyl]-mannopyranose

[0073] Die Umsetzung von 20 g (51,23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a), welche als 4:1 Gemisch bezüglich der α , β -Anomeren eingesetzt wird, mit einer Lösung von 30,54 g (51,23 mmol) 1-Hydroxy-tris-(1H,1H,2H,2H-O)-1H,1H,2H,2H-perfluorodecan in 100 ml 1,2-Dichlorethan sowie insgesamt 5,98 g (51,23 mmol) Zinn-IV-chlorid, in Analogie wie für die Synthesen der Titelverbindungen aus den Beispielen 1b), 4b) und 5b) beschrieben, führt nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Eluent : Hexan/Essigsäureethylester= 1:1) zur Bildung von 34,22 g (72,1 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines viskosen und farblosen Öls. Nach ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung, konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von J_{1,2} = 1.1 Hz eindeutig auf das Vorliegen der α -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden, welche zudem die ausschließlich vorliegende Konfiguration am Anomeriezentrum ist, so daß demnach die oben genannte Titelverbindung

nur in Form des reinen α -konfigurierten Anomeren dargestellt werden konnte.

5

Elementaranalyse:			
ber.:	C 38,89	H 3,81	F 34,86
gef.:	C 39,02	H 3,77	F 34,90

10

b) 1-O- α -D-[3,6,9-Trioxa-(C₁₂-C₁₉-heptadecafluor)-nonadecyl]-mannopyranose

[0074] 20 g (21,58 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7a) werden 350 ml absolutem Methanol suspendiert und bei 5 °C mit einer katalytischen Menge Natriummethanolat versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3h bei Raumtemperatur zeigt die dünnschichtchromatographische Kontrolle (Eluent: Chloroform/Methanol = 6:1) des Reaktionsverlaufs bereits quantitative Umsetzung an. Zur Aufarbeitung wird die nun klare Reaktionslösung durch Versetzen mit Amberlite IR 120 (H⁺ - Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abgesaugt und das so erhaltene methanolische Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der erhaltene kristalline Rückstand wird durch zweimaliges Umkristallisieren aus einem Gemisch aus Essigsäureethylester/2-Propanol/Ethanol (1:0,5:1) gereinigt. Nach ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von J_{1,2} = 1,0 Hz eindeutig auf das Vorliegen der α -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden. Die vorliegende α -Konfiguration ist die am Anomeriezentrum ausschließlich vorliegende Konfiguration, d.h. die Menge an möglicherweise gebildetem β -konfigurierten Anomeren der Titelverbindung liegt unterhalb der ¹H-NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des reinen α -konfigurierten Anomeren dargestellt.

Ausbeute: 15,20 g (92,9 % d. Th.) eines farblosen, kristallinen Feststoffes
Schmelzpunkt: 141°C.

30

Elementaranalyse :			
ber.:	C 34,84	H 3,59	F 42,58
gef.:	C 34,72	H 3,66	F 42,67

35

c) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex VIII und 1-O- α -D-[3,6,9-Trioxa-(C₁₂-C₁₉-heptadecafluor)-nonadecyl]-mannopyranose

40

[0075] Zu 38 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes VIII (300 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa₃DTPA), gibt man 3,71 g (4,89 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7b und führt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 114 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 μ m Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

45

Beispiel 8

a) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1- α -D-[3-thiopropionsäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H, 4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl)-amid]-mannopyranose

50

[0076] In 500 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 25,0 g (57,28 mmol); [Darstellung gemäß: Ponpipom, Mitree M.; Bugianesi, Robert L.; Robbins, James C.; Doebber, T. W.; Shen, T. Y.; J.Med.Chem.; 24; 12; 1981; 1388-1395] 3-(Tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosylmercapto)-propionsäure sowie 5,77g (57,28 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf -15°C bis -20°C tropft man bei dieser Temperatur unter Rühren eine Lösung von 7,82 g (57,28 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam hinzu, wobei die Zutropfgeschwindigkeit so zu wählen ist, daß eine Innentemperatur von -10°C nicht über-

55

EP 1 088 558 A2

schritten wird. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei -15°C tropft man im Anschluß eine Lösung von 29,05 g (57,28 mmol) 1H,1H, 2H,2H-heptadecafluoro-1-(2-aminoethoxy)-decan und 5,77g (57,28 mmol) Triethylamin, als Lösung in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -20°C langsam hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei -15°C sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird in 250 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 300 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Hexan/2-Propanol (8:5:1) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 44,90 g (84,7% d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl.

Elementaranalyse:					
ber.:	C 37,63	H 3,48	N 1,51	S 3,46	F 34,89
gef.:	C 37,77	H 3,37	N 1,61	S 3,57	F 35,21

b) 1- α -D-[3-thiopropionsäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl)-amid]-mannopyranose

[0077] 30 g (32,41 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8a) werden 400 ml absolutem Methanol suspendiert und bei 5 °C mit einer katalytischen Menge Natriummethanolat versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3h bei Raumtemperatur zeigt die dünnschichtchromatographische Kontrolle (Eluent: Chloroform/Methanol= 9:1) des Reaktionsverlaufs bereits quantitative Umsetzung an. Zur Aufarbeitung wird die nun klare Reaktionslösung durch Versetzen mit Amberlite IR 120 (H⁺-Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abgesaugt und das so erhaltene methanolische Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der erhaltene kristalline Rückstand wird durch Umkristallisieren aus einem Gemisch aus Essigsäureethylester/Methanol (0.5:1) gereinigt. Nach ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung, konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von J_{1,2} = 1.1 Hz eindeutig auf das Vorliegen der α -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden. Die vorliegende α -Konfiguration ist die am Anomeriezentrum ausschließlich vorliegende Konfiguration, d.h. die Menge an möglicherweise gebildetem β -konfigurierten Anomeren der Titelverbindung liegt unterhalb der ¹H-NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des reinen α -konfigurierten Anomeren dargestellt.

Ausbeute: 23,76 g (96,8 % d. Th.) eines farblosen und kristallinen Feststoffes
Schmelzpunkt: 113 - 114.5 °C

Elementaranalyse :					
ber.:	C 33,30	H 3,19	N 1,85	S 4,23	F 42,64
gef.:	C 33,21	H 3,26	N 1,96	S 4,08	F 42,77

c) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex VI und 1- α -D-[3-thiopropionsäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl)-amid]-mannopyranose

[0078] Zu 47 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes VI (330 mmol/L), gelöst in 0,45 %iger Natriumchloridlösung (pH 7,4 / 0,25 mg/L CaNa₃DTPA), gibt man eine Lösung aus 27,41 g (36,19 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8b, gelöst in 200 ml Ethanol, zu und rührt 2 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mit dest. Wasser auf insgesamt 155 ml aufgefüllt. Man rührt 10 Minuten bei 40°C und filtriert über ein 0,2 μ m Filter. Das Filtrat wird in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 9

a) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1- β -D-[3,6,9-trioxa-(C₁₂-C₁₉-heptadecafluor)-nonadecyl]-glucopyranosyluronsäure Zu einer gerührten Lösung von 20,2 g (50,85 mmol) Methyl (1-bromo-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosid)uronat [Darstellung gemäß: Pelzer; Hoppe-Seyler's Z. Physiol.Chem.; 314; 1949; 234, 237 sowie Goebel; Babers; J.Biol.Chem.; 111; 1935; 347, 350 und Bollenback et al.; J.Amer.Chem.Soc.; 77; 1955; 3310, 3313.] und 60,64 g (101,7 mmol) 3,6,9-Trioxa-(C₁₂-C₁₉-heptadecafluor)-nonadecan-1-ol werden in 250 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und bei Raumtemperatur mit 13,0 g frisch gefälltem Silberoxid versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden bei Raumtemperatur wird von den unlöslichen Silbersalzen abfiltriert, die Salze gut mit Dichlormethan nachgewaschen und das so erhaltene Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der verbleibende Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Eluent: Hexan/Essigsäureethylester= 3:1).

[0079]

15 Ausbeute: 22,99 g (53,3 % d. Th.) der oben genannter Titelverbindung als farbloses, hoch viskoses Öl

20

Elementaranalyse:			
ber.:	C 41,05	H 3,92	F 38,06
gef.:	C 41,20	H 3,76	F 38,22

25 b) 1-O- β -D-[3,6,9-trioxa-(C₁₂-C₁₉-heptadecafluor)-nonadecyl]-glucopyranosyluronsäure

[0080] 10,0 g (11,78 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9a) werden in 200 ml eines Gemisches, bestehend aus Methanol 0,5 molarer Natronlauge im Verhältnis von 2:1 unter Rühren bei Raumtemperatur suspendiert. Nach einer Reaktionszeit von 12 h bei Raumtemperatur wird das nun klare Reaktionsgemisch zur Aufarbeitung durch Versetzen mit Amberlite IR 120 (H⁺-Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abgesaugt und das so erhaltene methanolisch-wässrige Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der erhaltene kristalline Rückstand wird durch Umkristallisieren aus einem Gemisch aus Essigsäureethylester/Methanol (0,25:1) gereinigt. Nach ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung, konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von J_{1,2} = 9,2 Hz eindeutig auf das Vorliegen der β -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden. Die vorliegende β -Konfiguration ist die am Anomeriezentrum ausschließlich vorliegende Konfiguration, d.h. die Menge an möglicherweise gebildetem β -konfigurierten Anomeren der Titelverbindung liegt unterhalb der ¹H-NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des reinen β -konfigurierten Anomeren dargestellt.

40 Schmelzpunkt: 78,5 °C

45

Elementaranalyse:			
ber.:	C 34,21	H 3,26	F 41,81
gef.:	C 34,38	H 3,26	F 41,90

50 c) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex I und 1-O- β -D-[3,6,9-trioxa-(C₁₂-C₁₉-heptadecafluor)-nonadecyl]-glucopyranosyluronsäure

[0081] Zu 38 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa₃DTPA), gibt man 19,18 g (24,83 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9b und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 53,2 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 μ m Filter und füllt das Filtrat in Vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 200 mmol Gd/L).

Beispiel 10

a) 6-(2-Oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluordecyl)-O¹,O²,O³,O⁴-diisopropyliden- α -D-galactopyranose

5 **[0082]** Zu einer gerührten Suspension von 2,01 g (70,0 mmol; 80 % ig in Mineralöl) Natriumhydrid in 25 ml Dimethylformamid gibt man bei Raumtemperatur insgesamt 12,15 g (46,66 mmol) O¹,O²,O³,O⁴-diisopropyliden- α -Galactopyranose [Darstellung gemäß: Levene; Meyer; J.Biol.Chem.; 64; 1925; 473 sowie McCreath; Smith; J.Chem.Soc.; 1939; 387, 389 und Freudenberg; Hixon; Chem.Ber.; 56; 1923; 2119, 2122] gelöst in 200 ml absolutem Dimethylformamid, tropfenweise hinzu. Anschließend läßt man noch 120 Minuten bei Raumtemperatur nachrühren und tropft im
10 Anschluß dann insgesamt 30,09 g (48,0 mmol) 1-Brom-1H,1H,2H,2H-perfluorododecan, gelöst in 150 ml absolutem Dimethylformamid langsam hinzu. Die so erhaltene Reaktionslösung wird im Anschluß für weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung langsam in 1 Liter Eiswasser eingegossen und anschließend erschöpfend mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Anschluß zweimal mit je 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie zweimal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Nach
15 dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:10) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 29,8 g (79,3 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines viskosen, farblosen Öls

Elementaranalyse:			
ber.:	C 35,75	H 2,87	F 49,47
gef.:	C 35,64	H 2,98	F 49,54

b) 6-(2-Oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluordecyl)- α -D-galactopyranose

30 **[0083]** 20 g (24,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10a) werden mit 300 ml einer 1 %igen wässrigen Schwefelsäurelösung versetzt und für 3 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird durch Versetzen mit wässriger Bariumhydroxydlösung neutralisiert und im Anschluß vom ausgefallenen Bariumsulfat abfiltriert und die so erhaltene klare wässrige Produktlösung gefriergetrocknet. Durch ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung
35 der Titelverbindung, konnte eindeutig das Vorliegen beider möglicher Konfigurationen am anomeren Zentrum gezeigt werden, wobei das vorliegende α/β -Konfigurationsverhältnis nach ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung mit 1:1,4 (α/β) am Anomeriezentrum bestimmt wurde. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des 1:1,4 (α/β)-Anomerengemisches isoliert, d.h. auf eine Anomerentrennung wurde verzichtet.

Ausbeute: 15,28 g (98,4 % d. Th.) der o. g. Titelverbindung als farbloses Lyophilisat

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):			
ber.:	C 35,75	H 2,87	F 49,47
gef.:	C 35,64	H 2,98	F 49,54

c) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex VII und 6-(2-Oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluordecyl)- α -D-galactopyranose

55 **[0084]** Zu 43 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes VII (250 mmol/L), gelöst in 0,45 %iger Natriumchloridlösung (pH 7,4 / 0,25 mg/L CaNa₂DTPA), gibt man eine Lösung aus 1,68 g (2,69 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10b, gelöst in 200 ml Ethanol, zu und rührt 2 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mit dest. Wasser auf insgesamt 107,5 ml aufgefüllt. Man rührt 10 Minuten bei 40°C und filtriert über ein 0,2 μ m Filter. Das Filtrat wird in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente ein-

EP 1 088 558 A2

gesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 11

- 5 a) 1-0- β -D-[(1-perfluorooctylsulfonylpiperazin-4-carbonyl)-methyl]-mannopyranose

[0085] 30 g (52,8 mmol) 1-Perfluorooctylsulfonylpiperazin (Herstellung beschrieben in DE 196 03 033) und 31,73 g (53 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-carboxymethyl-mannopyranose (Herstellung beschrieben in DE 197 28 954) werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0°C gibt man 24,73 g (100 mmol) EEDQ (=1,2-Dihydro-2-ethoxychinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Hexan/ Essigester= 10:1). Die produkthaltigen Fraktionen werden zur Trockne eingedampft, der Rückstand in einer Mischung aus 200 ml Methanol/150 ml Dichlormethan gelöst und 8 Stunden über Palladium/Kohle (10 % Pd/C 2 g) hydriert. Man filtriert vom Hydrierungskatalysator ab und dampft das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Aceton/ Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 30,39 g (73 % d. Th.) eines wachsartigen farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:					
ber.:	C 30,47	H 2,68	F 40,96	N 3,55	S 4,07
gef.:	C 30,61	H 2,75	F 41,10	N 3,46	S 4,12

- b) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex I und 1-0- β -D-[(1-perfluorooctylsulfonylpiperazin-4-carbonyl)-methyl]-mannopyranose

[0086] Zu 32 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes I (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa_3DTPA), gibt man 4,71 g (5,97 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 55 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 μm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 200 mmol Gd/L).

Beispiel 12

- a) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure, Natriumsalz

[0087] 20 g (38,3 mmol) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure (Herstellung beschrieben in DE 196 03 033) werden in 300 ml Ethanol gelöst und 7,7 ml 5 N aqu. Natronlauge zugegeben. Man dampft zur Trockne ein und trocknet den Rückstand im Vakuum-Trockenschrank (8 Stunden 60°C).

Ausbeute: 20,85 g (quantitativ) eines farblosen, kristallinen Pulvers

Elementaranalyse:				
ber.:	C 26,49	H 1,11	F 59,35	Na 4,22
gef.:	C 26,60	H 1,19	F 59,47	Na 4,30

- b) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex I und 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure, Natriumsalz

[0088] Zu 32 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes I (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH

EP 1 088 558 A2

7,4; 0,25 mg/L CaNa_3DTPA), gibt man 2,09 g (3,84 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12a und führt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 90 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die

c) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex I und 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure, Natriumsalz

[0089] Zu 32 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes I (280 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa_3DTPA) gibt man 1,00 g (1,84 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 90 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die

d) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex I und 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure, Natriumsalz

[0090] Zu 32 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes I (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa_3DTPA), gibt man 0,54 g (1,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 90 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die

Beispiel 13

a) 1-Perfluorooctylsulfonyl-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoyl)-piperazin

[0091] 20 g (35,2 mmol) Perfluorooctylsulfonypiperazin (siehe Beispiel 11a) werden in 300 ml Dichlormethan gelöst und 5,06 g (50 mmol) Triethylamin zugegeben. Man kühlt auf 0°C und tropft innerhalb von 20 Minuten 14,24 g (50 mmol) 3,6,9,12,15-Pentaoxahexansäurechlorid zu und rührt 3 Stunden bei 0°C. Man setzt 400 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatografiert (Laufmittel= Dichlormethan/Methanol: 15:1).

Ausbeute: 26,44 (92 % d. Th.) eines wachsartigen Feststoffes

Elementaranalyse:					
ber.:	C 33,83	H 3,58	N 3,43	F 39,55	S 3,93
gef.:	C 33,96	H 3,66	N 3,50	F 39,67	S 3,82

b) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex I und 1-Perfluorooctylsulfonyl-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoyl)-piperazin

[0092] Zu 47 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes I (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa_3DTPA), gibt man 4,61 g (5,64 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13a und führt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 66 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die

Beispiel 14

a) 1H,1H,2H,2H-Perfluorodecyl-p-toluolsulfonsäureester

5 [0093] 20 g (43,1 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluorodecanol werden in 200 ml Pyridin gelöst und bei 0°C portionsweise 9,53 g (50 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid zugegeben. Man rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird in 1000 ml Eiswasser gegossen und 10 Minuten gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit viel Wasser gewaschen und anschließend aus Aceton umkristallisiert.

10 Ausbeute: 22,04 g (97 % d. Th.) eines farblosen kristallinen Feststoffes

15

Elementaranalyse:				
ber.:	C 22,78	H 0,76	F 61,26	S 6,08
gef.:	C 22,89	H 0,70	F 61,39	S 6,15

20 b) C₁₈-C₂₅-Heptadeca-fluor-3,6,9,12,15-pentaoxa-pentacosan-1-ol

[0094] 20 g (37,94 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14a, 35,74 g (150 mmol) Pentaethylenglycol und 1 g 18-Krone-6 werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 10,1 g (180 mmol) feingepulvertes Kaliumhydroxid zugegeben. Man rührt 10 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Feststoff ab und engt das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/ Methanol= 15:1).

25 Ausbeute: 5,45 g (21 % d. Th.) eines farblosen, viskosen Öls

30

Elementaranalyse:				
ber.:	C 35,10	H 3,68	F 47,19	
gef.:	C 35,22	H 3,77	F 47,10	

35

c) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex IX und C₁₈-C₂₅-Hepta-deca-fluor-3,6,9,12,15-pentaoxa-pentacosan-1-ol

40 [0095] Zu 53 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes IX (310 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Natriumchloridlösung), gibt man 44,98 g (65,72 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14b und erwärmt für 10 Minuten in der Mikrowelle. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, durch ein 0,2 µm-Filter filtriert und das Filtrat in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 310 mmol Gd/L).

45

Beispiel 15

a) N,N-Bis(8-hydroxy-3,6,-dioxo-octyl)-perfluorooctylsulfonsäureamid

50 [0096] 15 g (29,23 mmol) Perfluorooctylsulfonsäureamid und 22,16 g (87,7 ml) 9-(Tetrahydropyran-2-yl)-3,6,9-trioxanonylchlorid werden in 200 ml Acetonitril gelöst. Man gibt 41,46 g (300 mmol) Kaliumcarbonat und 1 g (6 mmol) Kaliumjodid zu und kocht 10 Stunden unter Rückfluß. Der Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 400 ml Ethanol gelöst und 30 ml 10 % aqu. Salzsäure zugegeben. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird mit Natronlauge auf pH 7 gestellt und die Lösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 10:1).

55

Ausbeute: 11,38 g (51 % d. Th.) eines farblosen, viskosen Öls

Elementaranalyse:					
ber.:	C 31,46	H 3,43	N 1,83	F 42,30	S 4,20
gef.:	C 31,59	H 3,50	N 1,90	F 42,46	S 4,08

- 10 b) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex I und N,N-Bis(8-hydroxy-3,6,-dioxo-octyl)-perfluorooctylsulfonsäureamid

15 **[0097]** Zu 37 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes I (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa_3DTPA), gibt man 7,91 g (10,36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 104 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

20 Beispiel 16

a) N,N-Bis(t-butyloxycarbonylmethyl)-perfluorooctylsulfonsäureamid

25 **[0098]** 20 g (38,97 mmol) Perfluorooctylsulfonsäureamid und 20,73 g (150 mol) Kaliumcarbonat werden in 200 ml Aceton suspendiert und 17,56 g (90 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zugegeben. Man kocht 3 Stunden unter Rückfluß. Der Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Essigester= 10:1).

Ausbeute: 23,53 g (83 % d. Th.) eines farblosen, wachsartigen Feststoffs

Elementaranalyse:					
ber.:	C 33,02	H 3,05	F 44,40	N 1,93	S 4,41
gef.:	C 33,19	H 3,11	F 44,30	N 1,99	S 4,32

40 b) N,N-Bis(carboxymethyl)-perfluorooctylsulfonsäureamid, Dinatriumsalz

[0099] 23g (31,62 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16a werden in 300 ml Trifluoressigsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Aceton um. Die Kristalle werden im Vakuum (bei 50°C getrocknet/Stunden).

45 Ausbeute: 17,7 g (91 % d. Th.) eines farblosen, kristallinen Pulvers

17 g (27,63 mmol) der so erhaltenen Di-Säure werden in 100 ml Wasser/300 ml Ethanol gelöst und 9,2 ml 3 N aqu. Natronlauge zugegeben. Man rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur und dampft anschließend im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird im Vakuum (60°C / 8 Stunden) getrocknet.

50 Ausbeute: 18,2 g farbloses, kristallines Pulver

Elementaranalyse:					
ber.:	C 21,87	H 0,61	N 2,12	F 49,00	S 4,86 Na 6,98

EP 1 088 558 A2

(fortgesetzt)

Elementaranalyse:						
gef.:	C 22,00	H 0,70	N 2,20	F 49,17	S 4,93	Na 7,10

c) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex II und N,N-Bis(carboxymethyl)-perfluorocetyl-sulfonsäureamid, Dinatriumsalz

[0100] Zu 41 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes II (250 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa₃DTPA), gibt man 2,89 g (4,39 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 52 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 200 mmol Gd/L).

Beispiel 17

a) 1H,1H,2H,2H-Perfluordodecyl-schwefelsäuremonoester, Natriumsalz

[0101] 10 g (17,73 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluordodecanol werden in 300 ml Chloroform gelöst und bei 0°C 2,82 g (17,73 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben. Man rührt eine Stunde bei 0°C und dampft anschließend im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 300 ml Ethanol gelöst und mit 17,8 ml 1N aqu. Natronlauge versetzt. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Vakuum getrocknet (60°C / 2 h).

Ausbeute: 11,81 g (quantitativ)

Elementaranalyse:					
ber.:	C 21,64	H 0,61	F 59,89	Na 3,45	S 4,81
gef.:	C 21,70	H 0,72	F 60,00	Na 3,57	S 4,92

b) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex V und 1H,1H,2H,2H-Perfluordodecyl-schwefelsäuremonoester, Natriumsalz

[0102] Zu 38 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes V (290 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Natriumchloridlösung, gibt man 4,90 g (7,35 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17a und erwärmt für 10 Minuten in der Mikrowelle. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, durch ein 0,2 µm-Filter filtriert und das Filtrat in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 290 mmol Gd/L).

Beispiel 18

a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluorpentadecansäure, Natriumsalz

[0103] 10 g (16,07 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluorpentadecansäure werden in 300 ml Ethanol gelöst und mit 16,1 ml 1N aqu. Natronlauge versetzt. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Vakuum getrocknet (60°C/2h).

Ausbeute: 10,35 g (quantitativ) eines farblosen amorphen Pulvers

Elementaranalyse:				
ber.:	C 26,10	H 0,94	F 61,94	Na 3,57

EP 1 088 558 A2

(fortgesetzt)

Elementaranalyse:				
gef.:	C 26,22	H 1,00	F 62,05	Na 3,66

b) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex VI und 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluorpentadecan-säure, Natriumsalz

[0104] Zu 45 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes VI (270 mmol/L), gelöst in 0,45 %iger Natriumchloridlösung (pH 7,4 / 0,25 mg/L CaNa₃DTPA), gibt man eine Lösung aus 3,36 g (5,21 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18a, gelöst in 200 ml Ethanol, zu und rührt 2 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedunstet und der Rückstand mit dest. Wasser auf insgesamt 122 ml aufgefüllt. Man rührt 10 Minuten bei 40°C und filtriert über ein 0,2 µm Filter. Das Filtrat wird in Vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 19

a) Ethylendiamin-N,N-tetraessigsäure-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-monoamid

[0105] Zu 30 g (117,1 mmol) EDTA-Bisanhydrid suspendiert in 200 ml Dimethylformamid und 50 ml Pyridin gibt man bei 50°C portionsweise 10,14 g (20 mmol) 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecylamin zu und rührt 6 Stunden bei 50°C. Man gibt 10 ml Wasser zu, rührt 10 Minuten bei 50°C und dampft den Rückstand zur Trockne ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen und mit Eisessig auf pH 4 gebracht. Der unlösliche Niederschlag wird abfiltriert und an RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Acetonitril/Wasser/Gradient).

Ausbeute: 9,58 g (61 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs
Wassergehalt: 8 %

Elementaranalyse:				
ber.:	C 33,64	H 3,59	N 5,35	F 41,12
gef.:	C 33,51	H 3,69	N 5,44	F 41,24

b) Ethylendiamin-N,N-tetraessigsäure-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-monoamid, Calciumsalz, Natriumsalz

[0106] 9,0 g (11,46 mmol) der Titelsubstanz aus Beispiel 19a werden in 300 ml Wasser suspendiert und 11,4 ml 1-N-aqu. Natronlauge zugegeben. Anschließend gibt man 1,15 g (11,46 mmol) Calciumcarbonat zu und rührt 5 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute: 9,7 g (100 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Feststoffs
Wassergehalt: 7,5 %

Elementaranalyse:						
ber.:	C 31,25	H 2,98	N 4,97	F 38,20	Na 2,72	Ca 4,74
gef.:	C 31,40	H 3,09	N 5,10	F 38,07	Na 2,81	Ca 4,82

c) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex I und Ethylendiamin-N,N-tetraessigsäure-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-monoamid, Calciumsalz, Natriumsalz

[0107] Zu 43 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes I (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH

EP 1 088 558 A2

7,4; 0,25 mg/L CaNa_3DTPA), gibt man 2,54 g (3,01 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19b und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 121 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden.
(Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 20

a) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-(2,2-dimethyl-5-hydroxy-1,3-dioxepan-6-yl)-ether

[0108] 30 g (64,64 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecanol werden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C 1,68 g (70 mmol) Natriumhydrid zugesetzt. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, dann 4 Stunden bei 60°C. Die Lösung wird in einen Metallautoklaven gegeben, dann 9,31 g (64,64 mmol) 2,2-Dimethyl-1,3,6-trioxabicyclo[5.1.0]octan zugeben und anschließend 10 Stunden auf 150°C erwärmt. Die Reaktionslösung wird auf eiswasser gegossen und 2 mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zur Trockne eingedampft und der Rückstand and Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 10:1)

Ausbeute: 16,12 g (41 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse:			
ber.:	C 33,57	H 2,82	F 53,10
gef.:	C 33,69	H 2,90	F 53,35

b) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-ether

[0109] 15 g (24,66 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20a werden in 300 ml Ethanol gelöst und 30 ml 10%ige aqu. Salzsäure zugegeben. Man erhitzt 5 Stunden unter Rückfluß. Es wird mit Natronlauge auf pH 7 gestellt, dann zur Trockne eingengt und der Rückstand an RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Acetonitril/Wasser/Gradient).

Ausbeute: 12,75 g (91 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt: 4,5 %

Elementaranalyse:			
ber.:	C 29,59	H 2,31	F 56,84
gef.:	C 29,48	H 2,37	F 56,99

c) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex IV und 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-ether

[0110] Zu 37 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes IV (300 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa_3DTPA), gibt man 9,46 g (16,65 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20b und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 111 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 21

a) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-[1,2-bis(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-hydroxyethyl]-ether

5 [0111] 30 g (64,64 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecanol werden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C 1,68 g (70 mmol) Natriumhydrid zugesetzt. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, dann 4 Stunden bei 60°C. Die Lösung wird in einen Metallautoklaven gegeben, dann 15,78 g (64,64 mmol) 1,2-Bis-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-oxiran zugegeben und anschließend 10 Stunden auf 150°C erwärmt. Die Reaktionslösung wird auf eiswasser gegossen und 2 mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zur Trockne eingedampft und der Rückstand and Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 10:1)

Ausbeute: 14,2 g (31 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse:			
ber.:	C 37,30	H 3,56	F 45,59
gef.:	C 37,48	H 3,66	F 45,71

b) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-[1,2-bis(1,2-dihydroxy-ethyl)-2-hydroxyethyl]-ether

25 [0112] 14 g (19,76 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21a werden in 300 ml Ethanol gelöst und 30 ml 10%ige aqu. Salzsäure zugegeben. Man erhitzt 5 Stunden unter Rückfluß. Es wird mit Natronlauge auf pH 7 gestellt, dann zur Trockne eingengt und der Rückstand an RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Acetonitril/Wasser/Gradient).

Ausbeute: 10,55 g (85 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes
Wassergehalt: 3,2 %

Elementaranalyse:			
ber.:	C 30,59	H 2,73	F 51,41
gef.:	C 30,73	H 2,81	F 51,58

c) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex II und 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-[1,2-bis(1,2-dihydroxy-ethyl)-2-hydroxyethyl]-ether

40 [0113] Zu 41 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes II (300 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa₃DTPA), gibt man 11,98 g (19,07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21b und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 64 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 200 mmol Gd/L).

Beispiel 22

a) Perfluorooctylsulfonsäure-N,N-bis[(8-schwefelsäure-monoester, Natriumsalz)-3,6-dioxaoctyl]-amid

55 [0114] 13,54 g (17,73 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15a werden in 300 ml Chloroform gelöst und bei 0°C 2,82 g (17,73 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben. Man rührt eine Stunde bei 0°C und dampft anschließend im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 300 ml Ethanol gelöst und mit 17,8 ml 1N aqu. Natronlauge versetzt. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Vakuum getrocknet (60°C / 2 h).

Ausbeute: 17,15 g (quantitativ)

Elementaranalyse:						
ber.:	C 24,83	H 2,50	F 33,83	N 1,45	S 9,94	Na 4,75
gef.:	C 24,96	H 2,62	F 33,97	N 1,53	S 10,05	Na 4,86

5

- 10 b) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex I und Perfluorooctylsulfonsäure-N,N-bis[(8-schwefelsäure-monoester, Natriumsalz)-3,6-dioxaoctyl]-amid

15 **[0115]** Zu 43 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes I (380 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa_3DTPA), gibt man 142,29 g (147,06 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 22a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 164 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

20 Beispiel 23

- a) 2-(2H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-1,4,-Dioxaperfluortetradec-1-yl)-bernsteinsäurediethylester

25 **[0116]** 30 g (59,03 mmol) 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluorotridecanol werden in 300 ml Tetrahydrofuran und bei 0°C 1,68 g (70 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Man rührt eine Stunde bei 0°C, anschließend 5 Stunden bei 40°C. In diese 40°C heiße Lösung tropft man innerhalb von 10 Minuten 20,25 g (80 mmol) 2-Brom-Bernsteinsäurediethylester zu und rührt anschließend 12 Stunden bei dieser Temperatur. Man gibt 500 ml Eiswasser zu und extrahiert 2 mal mit 300 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Ethanol=20:1):

30

Ausbeute: 12,05 g (30 % d. Th.)

35

Elementaranalyse:			
ber.:	C 35,31	H 3,11	F 47,47
gef.:	C 35,19	H 3,20	F 47,59

40

- b) 2-(2H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-1,4-dioxa-perfluortetradec-1-yl)-bernsteinsäure, Dinatriumsalz

45 **[0117]** Zu 11,5 g (16,90 mmol) der Titelverbindung, gelöst in 300 ml Methanol, gibt man 50 ml 3-N-aqu. Natronlauge und refluxiert 8 Stunden. Man dampft zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in 300 ml Wasser auf. Man extrahiert die wässrige Phase 2 mal mit 300 ml Diethylether. Man säuert die wässrige Phase mit konz. Salzsäure auf pH 1 an und extrahiert 2 mal mit 300 ml Chloroform. Die vereinigten Chloroformphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 300 ml Wasser gelöst und mit 5 %iger aqu. Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Anschließend wird gefriergetrocknet.

50

Ausbeute: 10,50 g (93 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Feststoffs
Wassergehalt: 5,7 %

55

Elementaranalyse:			
ber.:	C 28,76	H 1,66	F 48,33
			Na 6,88

EP 1 088 558 A2

(fortgesetzt)

Elementaranalyse:				
gef.:	C 28,88	H 1,71	F 48,25	Na 6,95

c) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex II und 2-(2H,2H,3H,3H, 5H,5H,6H,6H-1,4-dioxa-perfluortetradec-1-yl)-bernsteinsäure, Dinatriumsalz

[0118] Zu 57 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes II (300 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa_3DTPA), gibt man 1,14 g (1,71 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 23b und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 154 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 24

a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluoridecansäure-N-(succin-2-yl)-amid

[0119] Zu 20 g (38,30 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluoridecansäure und 9,21 g (80 mmol) N-Hydroxy-succinimid- gelöst in 150 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 16,51 g (80 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 3 Stunden bei dieser Temperatur. Zu der so hergestellten Aktivester-Lösung gibt man eine auf 0°C gekühlte Lösung von 5,10 g (38,30 mmol) L-Asparaginsäure gelöst in 300 ml 5 %iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung zu und rührt 2 Stunden bei 0°C. Man gießt auf 500 ml Eiswasser, filtriert vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und stellt mit konz. Salzsäure auf pH 1. Man extrahiert 3 mal mit 300 ml Chloroform. Die vereinigten, organischen Phasen werden zur Trockne eingeeengt und der Rückstand an RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Acetonitril/Wasser/Gradient). Die so erhaltene Disäure wird in 400 ml Wasser gelöst und mit 1N aqu. Natronlauge auf pH 7,4 gestellt. Man filtriert und das Filtrat wird gefriergetrocknet.

Wassergehalt: 6,3 %

Ausbeute: 21,13 g (81 % d.Th.) eines farblosen amorphen Pulvers

Elementaranalyse:					
ber.:	C 28,21	H 1,48	N 2,06	F 47,41	Na 6,75
gef.:	C 28,30	H 1,53	N 2,11	F 47,53	Na 6,83

b) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex III und 2H,2H,4H,4H, 5H,5H-3-Oxa-perfluoridecansäure-N-(succin-2-yl)-amid

[0120] Zu 37 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes III (300 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa_3DTPA), gibt man 422 mg (0,62 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 24a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 111 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 25

Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex VII und Perfluorooctansulfonsäure, Natriumsalz

[0121] Zu 43 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes VII (250 mmol/L), gelöst in 0,45 %iger Natriumchloridlösung (pH 7,4 / 0,25 mg/L CaNa_3DTPA), gibt man eine Lösung aus 1,34 g (2,69 mmol) Perfluorooctansulfonsäure, Natriumsalz, gelöst in 200 ml Ethanol, zu und rührt 2 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mit dest. Wasser auf insgesamt 108 ml aufgefüllt. Man rührt 10 Minuten bei 40°C und filtriert über

EP 1 088 558 A2

ein 0,2 µm Filter. Das Filtrat wird in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 26

Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex VIII und Perfluordecansulfonsäure, Natriumsalz

[0122] Zu 49 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes VIII (310 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Natriumchlorid-lösung), gibt man 3,03 g (5,06 mmol) Perfluordecansulfonsäure, Natriumsalz und erwärmt für 10 Minuten in der Mikrowelle. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, durch ein 0,2 µm-Filter filtriert und das Filtrat in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 310 mmol Gd/L).

Beispiel 27

a) (1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl)-5-[(1,3-dicarboxy, Dinatriumsalz)-phenyl]-ether

[0123] Zu 20 g (80,62 mmol) Trinatriumsalz von 5-Hydroxy-isophtalsäure in 300 ml Dimethylformamid gibt man 42,5 g (80,62 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14a und rührt 10 Stunden bei 60°C. Man gießt auf 1500 ml Eiswasser und stellt mit konz. Salzsäure auf pH 1. Man extrahiert 3 mal mit 300 ml Chloroform. Die vereinigten, organischen Phasen werden eingedampft und der Rückstand an RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Acetonitril/Wasser/Gradient). Die so aufgereinigte Disäure wird in 400 ml Wasser gelöst und der pH mit 1N aqu. Natronlauge auf pH 7,4 gebracht. Man filtriert und das Filtrat wird gefriergetrocknet.

Ausbeute: 20,05 g (37 % d. Th.) eines farblosen amorphen Feststoffs
Wassergehalt: 5,0 %

Elementaranalyse:				
ber.:	C 32,16	H 1,05	F 48,05	Na 6,84
gef.:	C 32,30	H 1,15	F 48,20	Na 6,95

b) Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex IV und (1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl)-5-[(1,3-dicarboxy, Dinatriumsalz)-phenyl]-ether

[0124] Zu 51 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes IV (300 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa₃DTPA), gibt man 6,86 g (10,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 27a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 153 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 28

Herstellung einer Formulierung aus Gadoliniumkomplex III und 3-Oxa-2H,2H,4H,4H, 5H,5H-perfluortridecansäure, Natriumsalz

[0125] Zu 4 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes III (320 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa₃DTPA), gibt man 434 mg (0,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 12,8 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 29

a) (Adamant-1-yl)-3-oxa-propionsäure-t-butylester

[0126] Zu 15,22 g (100 mmol) 1-Adamantanol in 300 ml 50 % aqu. Kalilauge, 200 ml Toluol gibt man bei 0°C 29,26 g (150 mmol) Bromessigsäure-tert. Butylester zu und rührt 2 Stunden kräftig durch. Man gießt auf 1500 ml Wasser und extrahiert 2 mal mit 300 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Diethylether 20:1).

Ausbeute: 21,58 g (81 % d. Th.) eines viskosen, farblosen Öls

Elementaranalyse:		
ber.:	C 72,14	H 9,84
gef.:	C 72,26	H 9,95

b) (Adamant-1-yl)-3-oxa-propionsäure

[0127] 20 g (75 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 29a werden bei 0°C in 200 ml Trifluoressigsäure gelöst und 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Diisopropylether um.

Ausbeute: 14,68 g (93 % d. Th.) farblose Blättchen

Elementaranalyse:		
ber.:	C 68,55	H 8,63
gef.:	C 68,41	H 8,74

c) 1-(Perfluorooctylsulfonyl)-4-[(adamant-1-yl)-oxapropionyl]-piperazin

[0128] 14 g (66,6 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 29b und 37,50 g (66,6 mmol) 1-Perfluorooctylsulfonyl-piperazin werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C 32,15 g (130 mmol) 1,2 Dihydro-2-ethoxychinolin-1-carbonsäureethylester (=EEDQ) zugegeben. Man rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Diethylether=30:1).

Ausbeute: 43,05 g (85 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse:					
ber.:	C 37,90	H 3,31	N 3,68	S 4,22	F 42,47
gef.:	C 38,04	H 3,42	N 3,49	S 4,11	F 42,30

d) Zubereitung aus 0,5 Teilen Gadoliniumkomplex I und 0,5 Teilen Einschlußverbindung aus β -Cyclodextrin-Hydrat und 1-(Perfluorooctylsulfonyl)-4-[(adamant-1-yl)-oxapropionyl]-piperazin

[0129] Zu 32 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes I (280 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH

EP 1 088 558 A2

7,4; 0,25 mg/L CaNa_3DTPA gibt man 6,81 g (8,96 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 29c, 10,33 g (8,96) aus β -Cyclodextrinmonohydrat und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 98 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 μm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Gd-Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 30

a) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure-N-(1-adamantyl)-amid

[0130] Zu 15,12 g (100 mmol) 1-Amino-adamantan, 52,21 (100 mmol) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H, 5H,5H-Perfluortridecansäure und 11,51 g (100 mmol) N-Hydroxysuccinimid, glöst in 300 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 0°C 30,95 g (150 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid. Man rührt 2 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 30:1).

Ausbeute: 54,4 g (83 % d. Th.) eines wachsartigen Feststoffs

Elementaranalyse:				
ber.:	C 40,32	H 3,38	N 2,14	F 49,28
gef.:	C 40,47	H 3,49	N 2,03	F 49,09

b) Zubereitung aus 0,6 Teilen Gadoliniumkomplex II und 0,4 Teilen Einschlußverbindung aus β -Cyclodextrin-Hydrat und 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure-N-(1-adamantyl)-amid

[0131] Zu 41 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes II (250 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa_3DTPA) gibt man 4,48 g (6,83 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 30a und 7,87 g (6,83 mmol) β -Cyclodextrinmonohydrat und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 103 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 μm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Gd-Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 31

a) 2-[N-(Ethyl)-N-(perfluoroctylsulfonyl)-amino]-essigsäure-N-(adamantyl)-amid

[0132] Zu 15,12 g (100 mmol) 1-Aminoadamantan, 58,52 g (100 mmol) N-(Ethyl)-N-(perfluoroctylsulfonyl)-amino-essigsäure und 11,51 g (100 mmol) N-Hydroxysuccinimid, gelöst in 300 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 0°C 30,95 g (150 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid. Man rührt 2 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 30:1).

Ausbeute: 55,65 g (79 % d. Th.) eines amorphen Feststoffs

Elementaranalyse:					
ber.:	C 37,51	H 3,29	F 45,85	N 1,99	S 4,55
gef.:	C 37,64	H 3,41	F 45,99	N 2,12	S 4,43

EP 1 088 558 A2

b) Zubereitung aus 0,6 Teilen Gadoliniumkomplex I und 0,4 Teilen Einschlußverbindung aus β -Cyclodextrin-Hydrat und 2-[N-(Ethyl)-N-(perfluorooctylsulfonyl)-amino]-essigsäure-N-(1-adamantyl)-amid

[0133] Zu 32 ml einer Lösung des Gadoliniumkomplexes I (280 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa_3DTPA) gibt man 4,20 g (5,97 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 31a und 6,88 g (5,97 mmol) aus β -Cyclodextrinmonohydrat und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 90 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 μm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Gd-Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 32: Lymphknotenanreicherung in Meerschweinchen nach interstitieller Applikation

[0134] Eine galenische Formulierung bestehend aus Komplex 1 (Gd-GlyMe-DOTA-perfluorooctylsulfonamid) und der Verbindung aus Beispiel 11 (Mannoseperfluorooctylsulfonamid; Anteil 40 Mol%) wurde 30 und 60 min sowie 24 h nach subkutaner Gabe (10 μmol Gesamtgadolinium/kg KGW, Hinterpfote s.c.) in Meerschweinchen mit stimulierten Lymphknoten (komplettes Freund-Adjuvant; jeweils 0,1 ml i.m. in den rechten und linken Ober- und Unterschenkel; 2 Wochen vor Gabe der Prüfsubstanz) hinsichtlich ihrer Lymphknotenreicherung in drei aufeinanderfolgenden Lymphknotenstationen (popliteal, inguinal, iliakal) untersucht. Hierbei wurden die nachfolgend aufgelisteten Ergebnisse (Ermittlung der Gadoliniumkonzentration mittels ICP-AES, MW \pm SD, n=3) erhalten:

	Gd-Gehalt in					
	[$\mu\text{mol/l}$]			[% Dosis/g Gewebe]		
	30' p.i.	60' p.i.	24 h p.i.	30' p.i.	60' p.i.	24 h p.i.
popliteal	1643 \pm 450	1114 \pm 470	131 \pm 31	48.1 \pm 13.2	32.6 \pm 13.8	3.8 \pm 0.9
ing. prof.	787 \pm 302	779 \pm 414	144 \pm 72	23.1 \pm 8.8	22.8 \pm 12.1	4.2 \pm 2.1
iliakal	685 \pm 262	575 \pm 349	120 \pm 8	20.1 \pm 7.7	16.8 \pm 10.2	3.5 \pm 0.2
Blut	4 \pm 2	6 \pm 1	2 \pm 0	0.1 \pm 0.1	0.2 \pm 0.0	0.1 \pm 0.0
Urin	0 \pm 0	1 \pm 1	1 \pm 1	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0

Beispiel 33: Retention des kontrastgebenden Metalls am Injektionsort nach interstitieller Applikation in Meerschweinchen

[0135] Nach s.c. Gabe von 10 μmol Gesamtgadolinium/kg KGW einer galenischen Formulierung bestehend aus Komplex I (Gd-GlyMe-DOTA-perfluorooctylsulfonamid) und der Verbindung aus Beispiel 11 (Mannose-perfluorooctylsulfonamid; Anteil 40 Mol %) in die Meerschweinchenpfote wurde die Retention des Metalls am Injektionsort zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht (MW \pm SD, n=3).

	Gd-Gehalt am Applikationsort (Pfote)	
	[$\mu\text{mol/l}$]	[% Dosis]
30 min p.i.	1607 \pm 184	101.6 \pm 19.3
90 min p.i.	1219 \pm 173	79.9 \pm 13.2
24 h p.i.	57 \pm 7	3.5 \pm 0.5
7 d p.i.	49 \pm 22	3.1 \pm 1.5

Beispiel 34: Organverteilung des kontrastgebenden Metalls nach Interstitieller Applikation in Meerschweinchen

[0136] Nach subkutaner Gabe von 10 µmol Gesamtgadolinium/kg KGW einer galenischen Formulierung bestehend aus Komplex I (Gd-GlyMe-DOTA-perfluoroctylsulfonamid) und der Verbindung aus Beispiel 11 (Mannose-perfluoroctylsulfonamid; Anteil 40 Mol%) in die Hinterpfote von Meerschweinchen mit stimulierten Lymphknoten (komplettes Freund-Adjuvant; jeweils 0,1 ml i.m. in den rechten und linken Ober- und Unterschenkel; 2 Wochen vor Gabe der Prüfsubstanz) wurde 7 Tage nach Applikation die Retention des Metalls in der Leber sowie in Nieren und Milz untersucht (MW ± SD, n=3).

7 d p.i.	Gd-Gehalt in [% Dosis]
Leber	2.4 ± 0.6
Nieren	0.2 ± 0.0
Milz	0.0 ± 0.0

Beispiel 35: Lymphknotendarstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Meerschweinchen

[0137] Die Abbildung 1 zeigt MR-Aufnahmen von poplitealen, inguinalen und iliakalen Lymphknoten sowohl vor (baseline: Präkontrast), als auch 60 min bzw. 24 h nach intravenöser Applikation von 100 µmol Gd/kg KGW einer galenischen Formulierung bestehend aus Gd-GlyMe-DOTA-perfluoroctyl-sulfonamid (Komplex 1) und Mannoseperfluoroctylsulfonamid (Beispiel 11; Anteil 40 Mol %) in Meerschweinchen mit stimulierten Lymphknoten (komplettes Freund-Adjuvant; jeweils 0,1 ml i.m. in den rechten und linken Ober- und Unterschenkel; 2 Wochen vor Gabe der Prüfsubstanz). Die T₁-gewichteten Gradientenecho-Aufnahmen (TR 10 ms, TE 5 ms, α 40°) verdeutlichen den starken Signalanstieg in den verschiedenen Lymphknoten (Pfeile) im Vergleich zum Präkontrast-Bild. In der Tabelle sind die entsprechenden Enhancementwerte (in % zum Präkontrastwert) sowie Signalintensitätsquotienten Lymphknoten/Muskel aufgeführt (MW ± SD, n=3).

Zeit p.i. [min]	Komplex I + Beispiel 11; 100 µmol Gd/kg (n=3)					
	Enhancement [%]			SI Lymphknoten/Muskel		
	popliteal	ing.profund	iliakal	popliteal	ing.profund	iliakal
0 min	-	-	-	0.9 ± 0.2	1.2 ± 0.1	1.0 ± 0.1
60 min	170 ± 38	123 ± 20	122 ± 13	1.2 ± 0.2	1.4 ± 0.1	1.2 ± 0.1
24h	114 ± 37	69 ± 7	67 ± 14	1.3 ± 0.4	1.4 ± 0.0	1.2 ± 0.0

Beispiel 36: Lymphknotendarstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Meerschweinchen

[0138] Die Abbildung 2 zeigt MR-Aufnahmen von poplitealen, inguinalen und iliakalen Lymphknoten sowohl vor (baseline: Präkontrast), als auch 5, 60, 90 min bzw. 24 h nach intravenöser Applikation von 100 µmol Gd/kg KGW einer galenischen Formulierung bestehend aus Komplex I (Gd-GlyMe-DOTA-perfluoroctyl-sulfonamid) und 3-Oxa-2H₂H₄H₄H₅H₅H-perfluortridecansäure (Anteil 10, 20 oder 40 Mol%) in Meerschweinchen mit stimulierten Lymphknoten (komplettes Freund-Adjuvant; jeweils 0,1 ml i.m. in den rechten und linken Ober- und Unterschenkel; 2 Wochen vor Gabe der Prüfsubstanz). Die T₁-gewichteten Gradientenecho-Aufnahmen (TR 10 ms, TE 5 ms, α = 40°) verdeutlichen den starken Signalanstieg in den verschiedenen Lymphknoten (Pfeile) im Vergleich zum Präkontrast-Bild. In der Tabelle 1 sind die entsprechenden Enhancementwerte (in % zum Präkontrastwert) sowie Signalintensitätsquotienten Lymphknoten/Muskel aufgeführt (MW ± SD, n=3).

Beispiel 37: Lymphknotendarstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Meerschweinchen

[0139] Die Abbildung 3 zeigt MR-Aufnahmen von poplitealen, inguinalen und iliakalen Lymphknoten sowohl vor

EP 1 088 558 A2

(baseline: Präkontrast), als auch 60 min bzw. 18 h nach intravenöser Applikation von 200 µmol Gd/kg KGW einer galenischen Formulierung bestehend aus Komplex III (Gd-GlyMe-DOTA-trimer-perfluorooctyl-oxadecylamid) und der Verbindung aus Beispiel 11 (Mannose-perfluorooctylsulfonamid; Anteil: 40 mol%) in Meerschweinchen mit stimulierten Lymphknoten (komplettes Freund-Adjuvant; jeweils 0,1 ml i.m. in den rechten und linken Ober- und Unterschenkel; 2 Wochen vor Gabe der Prüfsubstanz). Die T₁-gewichteten Gradientenecho-Aufnahmen (TR 10 ms, TE 5 ms, α 40°) verdeutlichen den starken Signalanstieg in den verschiedenen Lymphknoten (Pfeile) im Vergleich zum Präkontrast-Bild. In der Tabelle sind die entsprechenden Enhancementwerte (in % zum Präkontrastwert) sowie Signalintensitätsquotienten Lymphknoten/Muskel aufgeführt (MW ± SD, n=3).

Zeit p.i.	Enhancement [%]		SI Lymphknoten/Muskel	
	popliteal	iliakal	popliteal	iliakal
0 min	-	-	0.7 ± 0.2	1.1 ± 0.1
60 min	263 ± 167	139 ± 43	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1
18	21 ± 21	18 ± 10	0.8 ± 0.2	1.2 ± 0.2

Beispiel 38: Organverteilung (einschließlich Lymphknotenanreicherung) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Prostatakarzinom-tragenden Ratten

[0140] Nach intravenöser Applikation von 180 µmol Gesamtgadolinium/kg KGW einer galenischen Formulierung bestehend aus Gd-GlyMe-DOTA-perfluorooctylsulfonamid (Komplex I) und Mannose-perfluorooctylsulfonamid (Beispiel 11; Anteil 40 Mol %) in Ratten (Cop-Inzucht, mit 12 Tage zuvor i.m. implantiertem Prostatakarzinom Dunning R3327 MAT-Lu) wurde 10 Minuten, 1 und 24 Stunden nach Applikation der Metallgehalt in verschiedenen Organen sowie den Lymphknoten (gepoolt als mesenteriale und periphere Lymphknoten) bestimmt (MW ± SD, n=3).

	Komplex I + Substanz aus Beispiel 11						
	Gd-Konzentration [µmol/l]			% Dosis			
	10 min p.i.	1h p.i.	24h p.i.	10 min p.i.	1h p.i.	24h p.i.	
Leber	767 ± 37	683 ± 27	1350 ± 23	14,12 ± 1,74	11,49 ± 0,33	22,25 ± 0,84	
Milz	713 ± 156	862 ± 17	1140 ± 60	0,65 ± 0,16	0,87 ± 0,03	1,22 ± 0,10	
Pankreas	527 ± 118	407 ± 1	213 ± 16	1,03 ± 0,10	0,65 ± 0,03	0,39 ± 0,07	
Niere	1116 ± 47	875 ± 68	1059 ± 48	3,42 ± 0,19	2,81 ± 0,13	3,98 ± 0,28	
Lunge	1309 ± 125	980 ± 21	614 ± 22	3,93 ± 0,65	2,45 ± 0,02	1,34 ± 0,05	
Herz	604 ± 46	407 ± 36	162 ± 7	0,96 ± 0,17	0,57 ± 0,08	0,20 ± 0,02	
Gehirn	84 ± 5	39 ± 2	24 ± 2	0,20 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,08 ± 0,01	
Muskel ****	98 ± 18	109 ± 8	44 ± 3	0,09 ± 0,02	0,10 ± 0,00	0,04 ± 0,01	
Tumor	97 ± 5	196 ± 7	248 ± 4	0,10 ± 0,04	0,50 ± 0,20	0,39 ± 0,08	
Femur	176 ± 22	162 ± 16	120 ± 6	0,74 ± 0,06	0,69 ± 0,00	0,53 ± 0,05	
mes. LK	406 ± 44	663 ± 71	574 ± 55	0,12 ± 0,03	0,17 ± 0,00	0,21 ± 0,02	
periph. LK	205 ± 58	465 ± 33	400 ± 34	0,10 ± 0,03	0,26 ± 0,02	0,23 ± 0,04	
Magen (entleert)	331 ± 18	325 ± 10	255 ± 16	0,92 ± 0,07	1,01 ± 0,02	0,70 ± 0,03	
Darm (entleert)	441 ± 42	538 ± 26	434 ± 14	4,15 ± 0,63	4,39 ± 0,16	3,56 ± 0,04	
(Blut) *	914 ± 158	546 ± -	234 ± 11	29,88 ± 5,09	17,88 ± -	7,66 ± 0,34	
Restkörper **	346 ± 14	397 ± 38	245 ± 2	67,65 ± 2,70	77,18 ± 4,67	46,14 ± 0,58	
Harn 0-24 h	-	-	11 ± 2	-	-	1,68 ± 0,34	
Faeces 0-24 h	-	-	3075 ± 748	-	-	18,90 ± 1,18	
	Summe Organe ***			98,17 ± 3,28	103,3 ± 3,77	81,02 ± 1,35	
	Bilanz ***			-	-	101,6 ± 2,06	

* Blutproben sind im Restkörper enthalten

** 58ml Blut/kg KGW

*** Bilanz ohne Blutwerte, da diese im Restkörper enthalten

**** nur Gewebsaliquot

Beispiel 39: Organverteilung (einschließlich Lymphknotenanreicherung) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Prostatakarzinom-tragenden Ratten

[0141] Nach intravenöser Applikation von 200 µmol Gesamtgadolinium/kg KGW einer galenischen Formulierung bestehend aus Gd-GlyMe-DOTA-trimer-perfluorooctyloxadecylamid (Komplex III) und Mannose-perfluorooctylsulfonamid (Beispiel 11; Anteil: 40 mol%) in Ratten (Cop-Inzucht, mit 12 Tage zuvor i.m. implantiertem Prostatakarzinom Dunning R3327 MAT-Lu) wurde 10 Minuten, 1 und 24 Stunden nach Applikation der Metallgehalt in verschiedenen Organen sowie den Lymphknoten (gepoolt als mesenteriale und periphere Lymphknoten) bestimmt (MW ± SD, n=3).

	Komplex III und Substanz aus Beispiel 11					
	Gd-Konzentration (µmol/l)			% Dosis pro Gesamtgewebe		
	10min p.i.	1h p.i.	24h p.i.	10min p.i.	1h p.i.	24h p.i.
Leber	183 ± 18	135 ± 12	61 ± 7	2,80 ± 0,20	2,09 ± 0,31	1,04 ± 0,01
Milz	165 ± 12	133 ± 10	58 ± 7	0,12 ± 0,00	0,10 ± 0,01	0,04 ± 0,01
Pankreas	249 ± 85	161 ± 11	25 ± 6	0,33 ± 0,11	0,22 ± 0,04	0,03 ± 0,00
Niere	2072 ± 214	1535 ± 654	378 ± 54	5,61 ± 0,56	4,23 ± 2,02	1,02 ± 0,13
Lunge	510 ± 25	391 ± 40	44 ± 2	1,05 ± 0,11	0,78 ± 0,11	0,09 ± 0,01
Herz	274 ± 25	262 ± 43	17 ± 2	0,32 ± 0,04	0,35 ± 0,11	0,02 ± 0,00
Gehirn	33 ± 3	22 ± 2	2 ± 0	0,11 ± 0,01	0,07 ± 0,00	0,01 ± 0,00
Muskel****	70 ± 1	51 ± 5	5 ± 2	0,07 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,00 ± 0,00
Tumor	194 ± 19	261 ± 12	47 ± 10	0,19 ± 0,03	0,24 ± 0,03	0,03 ± 0,01
Femur	125 ± 8	104 ± 10	11 ± 2	0,46 ± 0,04	0,41 ± 0,06	0,04 ± 0,00
mes. LK	266 ± 18	167 ± 4	52 ± 5	0,10 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,02 ± 0,00
periph. LK	260 ± 10	277 ± 32	43 ± 4	0,16 ± 0,02	0,20 ± 0,02	0,03 ± 0,00
Magen (entleert)	191 ± 25	143 ± 12	14 ± 3	0,49 ± 0,06	0,37 ± 0,03	0,04 ± 0,01
Darm (entleert)	200 ± 8	147 ± 4	25 ± 1	1,52 ± 0,02	1,14 ± 0,06	0,02 ± 0,01
Blut **	1039 ± 34	709 ± 28	17 ± 2	30,09 ± 0,81	20,51 ± 0,64	0,49 ± 0,07
Restkörper *	427 ± 10	428 ± 21	36 ± 4	67,77 ± 2,28	66,57 ± 4,46	5,77 ± 0,56
Harn 0-24 h	-	-	509 ± 93	-	-	81,34 ± 1,90
Faeces 0-24 h	-	-	669 ± 224	-	-	8,33 ± 2,62
			Summe der Organe***	80,42 ± 2,42	76,43 ± 4,43	8,31 ± 0,73
			Bilanz***			97,98 ± 3,27

* Blutproben sind im Restkörper enthalten

** 58ml Blut/kg KGW

*** Bilanz ohne Blutwerte, da diese im Restkörper enthalten

**** nur Gewebebeizquot

Patentansprüche

1. Galenische Formulierung, dadurch gekennzeichnet, daß sie paramagnetische perfluoralkylhaltige Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I



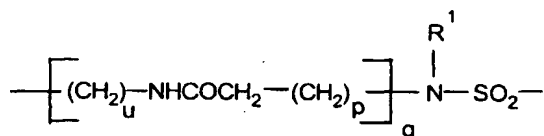
worin R^F einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen darstellt und A ein Molekülteil ist, das 1 - 6 Metallkomplexe enthält, und diamagnetische perfluoralkylhaltige Verbindungen gemäß allgemeiner Formel XVI



worin R^F einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen darstellt, L^1 für einen Linker und B^2 für eine hydrophile Gruppe steht,

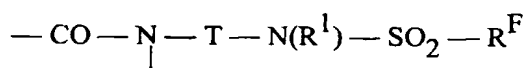
enthält.

2. Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis der paramagnetischen zu den diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Verbindungen zwischen 5:95 und 95:5 liegt.
3. Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die paramagnetischen und diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Verbindungen in einem wäßrigen Lösungsmittel gelöst vorliegen.
4. Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Molekülteil A für eine Gruppe L - M steht, wobei L für einen Linker und M für einen Metallkomplex bestehend aus einem offenkettigen oder cyclischen Chelator steht, welcher als Zentralatom ein Atom der Ordnungszahlen 21 — 29, 39, 42, 44 oder 57 — 83 enthält.
5. Formulierung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Linker L eine direkte Bindung, eine Methylen-Gruppe, eine -NHCO-Gruppe, eine Gruppe



ist,

wobei p die Zahlen 0 bis 10, q und u unabhängig voneinander die Zahlen 0 oder 1 und R¹ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine -CH₂-OH-Gruppe, eine -CH₂-CO₂H-Gruppe oder eine C₂-C₁₅-Kette ist, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1 bis 3 Sauerstoffatome, 1 bis 2 >CO-Gruppen oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe und/oder substituiert ist mit 1 bis 4 Hydroxylgruppen, 1 bis 2 C₁-C₄-Alkoxygruppen, 1 bis 2 Carboxygruppen, oder eine geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₂-C₃₀-Kohlenstoffkette ist, die gegebenenfalls 1 bis 10 Sauerstoffatome, 1 bis 3 -NR¹-Gruppen, 1 bis 2 Schwefelatome, ein Piperazin, eine -CONR¹-Gruppe, eine -NR¹CO-Gruppe, eine -SO₂-Gruppe, eine -NR¹-CO₂-Gruppe, 1 bis 2 -CO-Gruppen, eine Gruppe

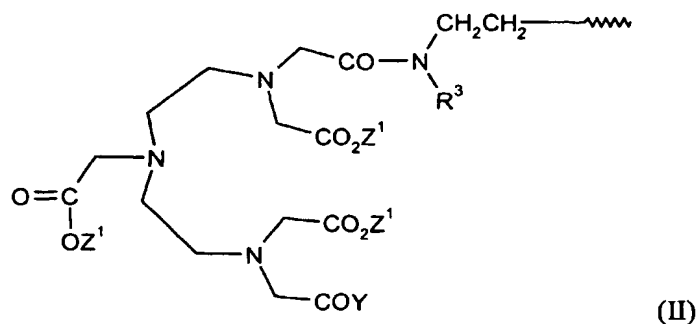


oder 1 bis 2 gegebenenfalls substituierte Aryle enthält und/oder durch diese Gruppen unterbrochen ist, und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 3 -OR¹-Gruppen, 1 bis 2 Oxogruppen, 1 bis 2 -NH-COR¹-Gruppen, 1 bis 2 -CONHR¹-Gruppen, 1 bis 2 -(CH₂)_p-CO₂H-Gruppen, 1 bis 2 Gruppen -(CH₂)_p-(O)_q-CH₂CH₂-R^F,

wobei

R¹ und p und q die oben angegebenen Bedeutungen haben und R^F wie in Anspruch 1 definiert ist, T eine C₂-C₁₀-Kette bedeutet, die gegebenenfalls durch 1 bis 2 Sauerstoffatome oder 1 bis 2 -NHCO-Gruppen unterbrochen ist.

6. Formulierung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Metallkomplex M für einen Komplex der allgemeinen Formel II steht

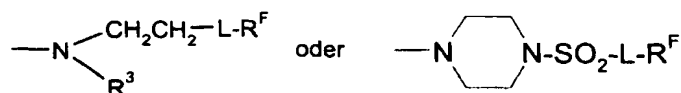


in der R^3 , Z^1 und Y unabhängig voneinander sind und

R^3 die Bedeutung von R^1 hat oder $-(CH_2)_m-L-R^F$ bedeutet, wobei m 0, 1 oder 2 ist und L und R^F die in Anspruch 5 genannte Bedeutung haben,

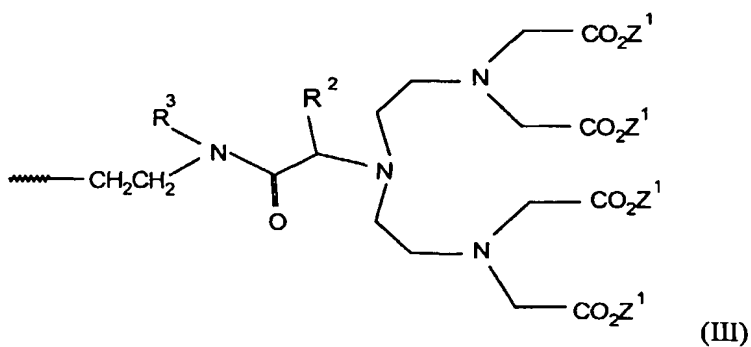
Z^1 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21 - 29, 39, 42, 44 oder 57 - 83 bedeutet,

Y $-OZ^1$ oder



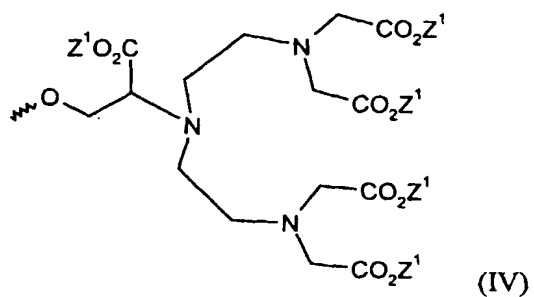
bedeutet, wobei Z^1 und R^3 die oben genannten Bedeutungen haben, der Linker L wie in Anspruch 5 und R^F wie in Anspruch 1 definiert ist.

7. Formulierung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Metallkomplex M für einen Komplex der allgemeinen Formel III steht



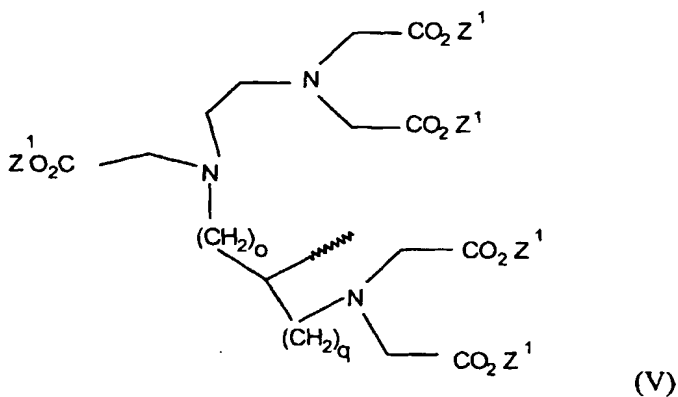
in der R^3 und Z^1 die in Anspruch 6 genannten Bedeutungen aufweisen und R^2 die Bedeutung von R^1 in Anspruch 5 hat.

8. Formulierung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Metallkomplex M für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel IV steht



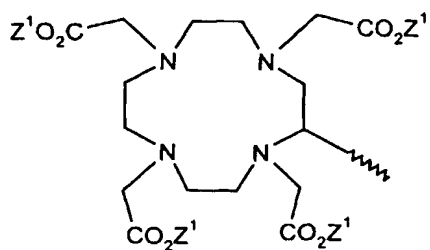
in der Z^1 die in Anspruch 6 genannte Bedeutung hat.

9. Formulierung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Metallkomplex M für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel V steht



in der Z^1 die in Anspruch 6 genannte Bedeutung hat und o und q für die Ziffern 0 oder 1 stehen und die Summe $o + q = 1$ ergibt.

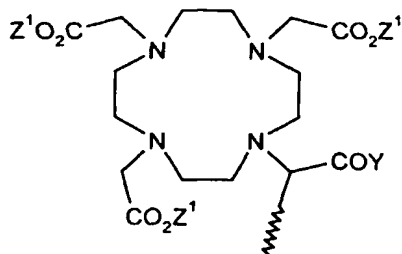
10. Formulierung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Metallkomplex M für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel VI steht



(VI)

in der Z^1 die in Anspruch 6 genannte Bedeutung hat.

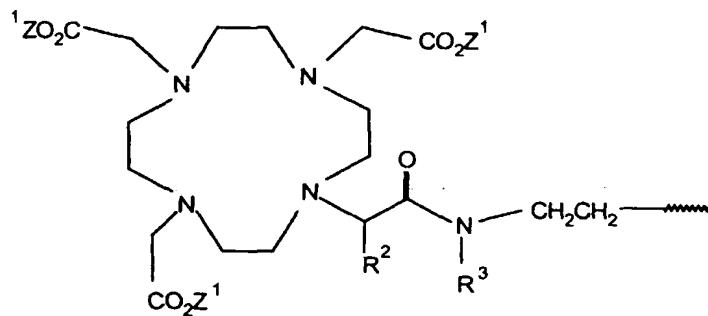
11. Formulierung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Metallkomplex M für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel VII steht



(VII)

in der Z^1 und Y die in Anspruch 6 genannten Bedeutungen haben.

12. Formulierung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Metallkomplex M ein Komplex der allgemeinen Formel VIII ist

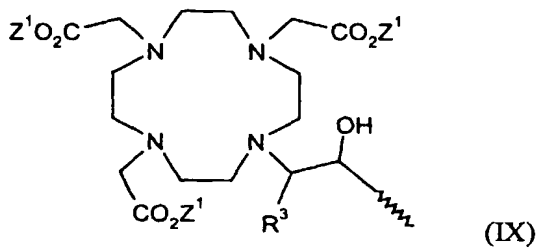


(VIII)

in der R^3 und Z^1 die in Anspruch 6 genannten Bedeutungen haben und R^2 die Bedeutung von R^1 in Anspruch

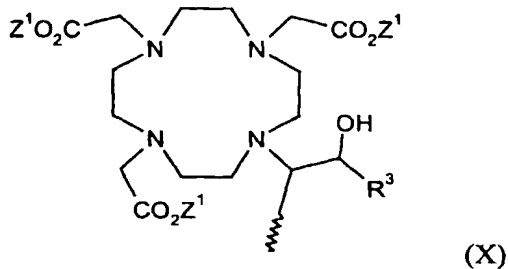
5 hat.

13. Formulierung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Metallkomplex M ein Komplex der allgemeinen Formel IX ist



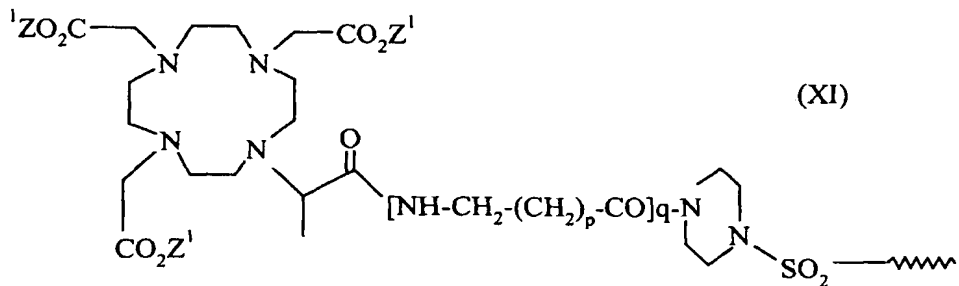
in der R^3 und Z^1 die in Anspruch 6 genannten Bedeutungen haben.

14. Formulierung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Metallkomplex M ein Komplex der allgemeinen Formel X ist



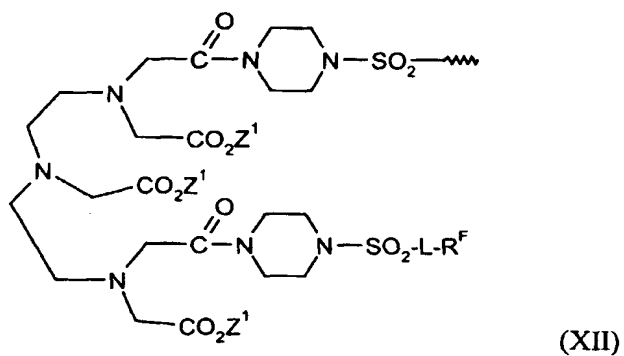
in der R^3 und Z^1 die in Anspruch 6 genannten Bedeutungen haben.

15. Formulierung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Metallkomplex M ein Komplex der allgemeinen Formel XI ist



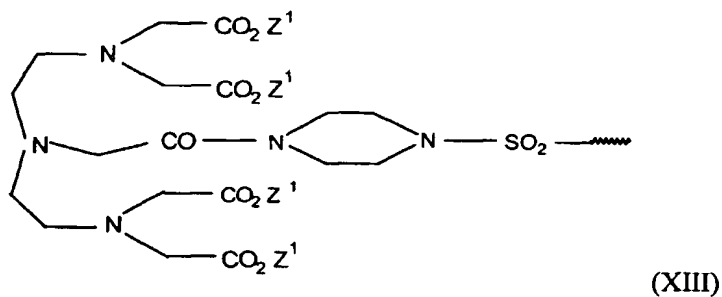
in der Z^1 p und q die in Anspruch 6 genannte Bedeutung haben und R^2 die Bedeutung von R^1 in Anspruch 5 hat.

16. Formulierung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Metallkomplex M ein Komplex der allgemeinen Formel XII ist



in der L wie in Anspruch 5, R^F wie in Anspruch 1 und Z^1 wie in Anspruch 6 definiert ist.

17. Formulierung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Metallkomplex M ein Komplex der allgemeinen Formel XIII ist



in der Z^1 die in Anspruch 6 genannte Bedeutung hat.

18. Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Molekülteil A die folgende Struktur aufweist:



15

- 20

25



50

- R^{1a} ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine C_1-C_7

Alkylgruppe ist, die gegebenenfalls substituiert ist mit einer Carboxy-, einer Methoxy- oder einer Hydroxygruppe,

- Z^1 eine direkte Bindung, eine Polyglycolethergruppe mit bis zu 5 Glycoleinheiten oder ein

Molekülteil der allgemeinen Formel IV¹ ist



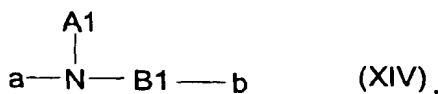
worin R^{2a} eine C_1-C_7 -Carbonsäure, eine Phenylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine $-(CH_2)_{1-5}$ -NH-K-Gruppe ist,

- α die Bindung an das Stickstoffatom der Gerüstkette, β die Bindung zum Komplexbildner oder Metallkomplex K darstellt,
- und in der die Variablen k und m für natürliche Zahlen zwischen 0 und 10 und 1 für 0 oder 1 stehen,

und wobei

- G eine CO- oder SO₂-Gruppe ist.

19. Formulierung gemäß Anspruch 4, worin der Linker L für ein Molekülteil gemäß allgemeiner Formel XIV steht



worin

N ein Stickstoffatom darstellt,

A1 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_1-C_{30} -Alkylgruppe, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-15 Sauerstoffatome, und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit 1-10 Hydroxygruppen, 1-2 COOH-Gruppen, einer Phenylgruppe, einer Benzylgruppe und/oder 1-5 -OR⁴-Gruppen, mit R⁴ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder eines C_1-C_7 -Alkylrestes, oder —B1-R^F bedeutet,

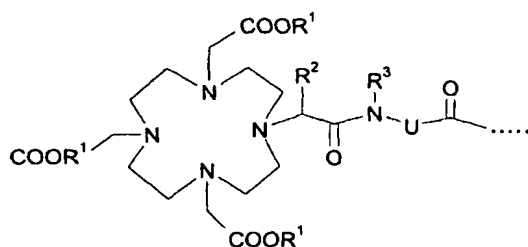
B1 eine geradkettige oder verzweigte C_1-C_{30} -Alkylengruppe, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5 -NH-CO- Gruppen, 1-5 -CONH- Gruppen, durch eine (gegebenenfalls durch eine COOH-Gruppe substituierte) Phenylengruppe, 1-3 Schwefelatome,

1-2 -N(B2)-SO₂- Gruppen, und/oder 1-2 -SO₂-N(B2)- Gruppen mit B2 in der Bedeutung von A1, eine NHCO-Gruppe, eine CONH-Gruppe, eine N(B2)-SO₂-Gruppe, oder eine -SO₂-N(B2)- Gruppe und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit dem Rest R^F,

bedeutet,

und worin a die Bindung zum Metallkomplex M und b die Bindung zur Perfluoralkylgruppe R^F darstellt.

20. Formulierung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Metallkomplex M für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel XV steht



(XV)

wobei

R¹ für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83,
 R² und R³ für ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₇-Alkylgruppe, eine Benzylgruppe, eine Phenylgruppe, -CH₂OH oder -CH₂-OCH₃ steht,
 U für den Rest L gemäß Anspruch 19 steht, wobei aber L und U unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können.

21. Formulierung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Zentralatom des Metallkomplexes ein Gadoliniumatom (Ordnungszahl 64) ist.

22. Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Linker L¹ eine direkte Bindung, eine —SO₂-Gruppe oder eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen ist, welche mit einer oder mehreren —OH-, —COO⁻, —SO₃-Gruppen substituiert sein kann und/oder gegebenenfalls eine oder mehrere —O-, -S-, -CO-, -CONH-, —NHCO-, —CONR-, —NRCO-, —SO₂-, —PO₄⁻, —NH-, —NR-Gruppen, einen Arylring oder ein Piperazin enthält, wobei R für einen C₁- bis C₂₀-Alkylrest steht, welcher wiederum ein oder mehrere O-Atome enthalten kann und/oder mit —COO⁻ oder SO₃-Gruppen substituiert sein kann.

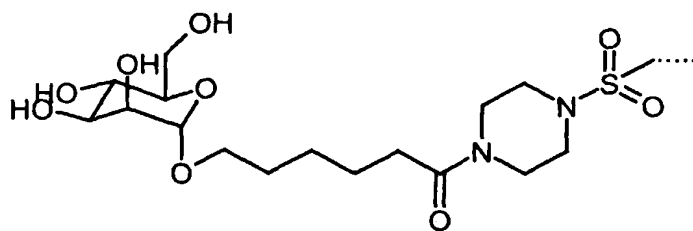
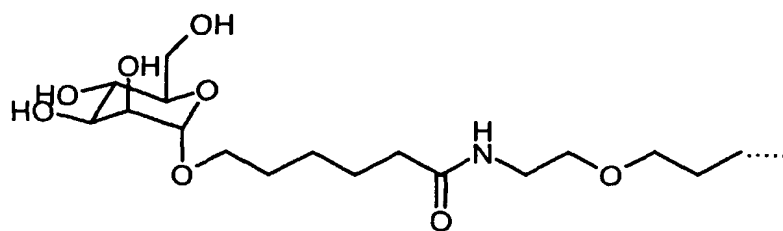
23. Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrophile Gruppe B² ein Mono- oder Disaccharid, eine oder mehrere benachbarte —COO⁻ oder —SO₃⁻-Gruppen, eine Dicarbonsäure, eine Isophthalsäure, eine Picolinsäure, eine Benzolsulfonsäure, eine Tetrahydropyrandicarbonsäure, eine 2,6-Pyridindicarbonsäure, ein quartäres Ammoniumion, eine Aminopolycarbonsäure, eine Aminodipolyethylenglycolsulfonsäure, eine Aminopolyethylenglycolgruppe, eine SO₂-(CH₂)₂-OH-Gruppe, eine Polyhydroxyalkylkette mit mindestens zwei Hydroxylgruppen oder eine oder mehrere Polyethylenglycolketten mit mindestens zwei Glycoleinheiten ist, wobei die Polyethylenglycolketten durch eine —OH oder —OCH₃-Gruppe terminiert sind.

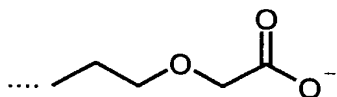
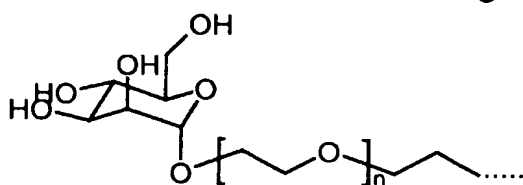
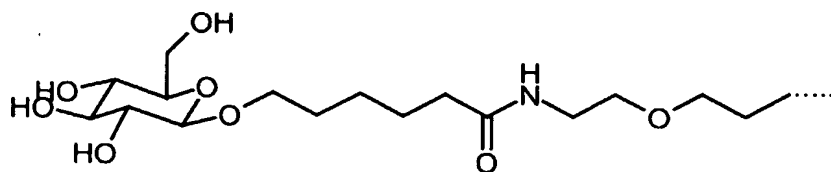
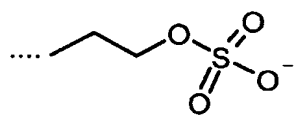
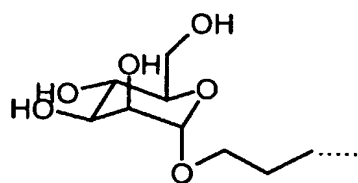
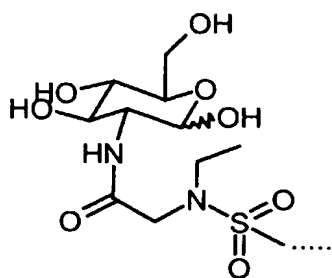
24. Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Perfluoralkylketten der perfluoralkylhaltigen Metallkomplexe und der anderen perfluoralkylhaltigen Verbindungen 6 bis 12 Kohlenstoffatome enthalten.

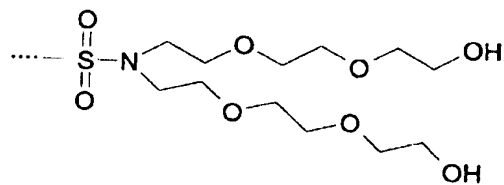
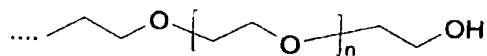
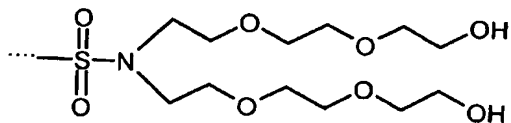
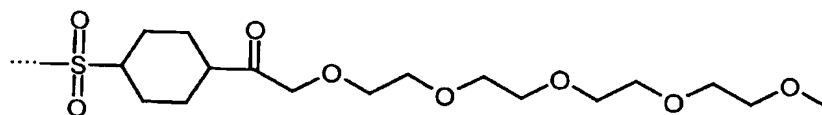
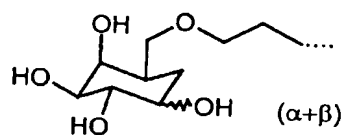
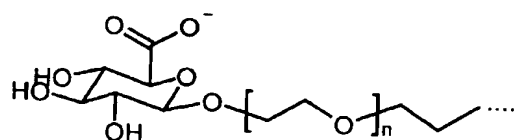
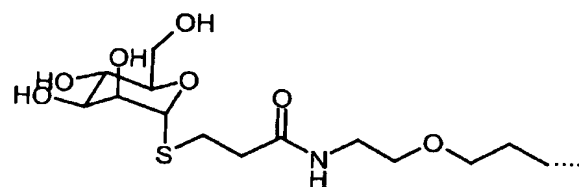
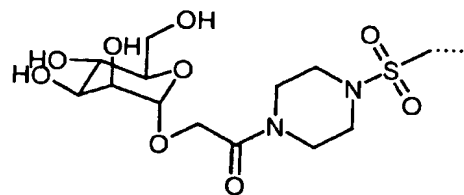
25. Formulierung gemäß Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß die Perfluoralkylketten jeweils 8 Kohlenstoffatome enthalten.

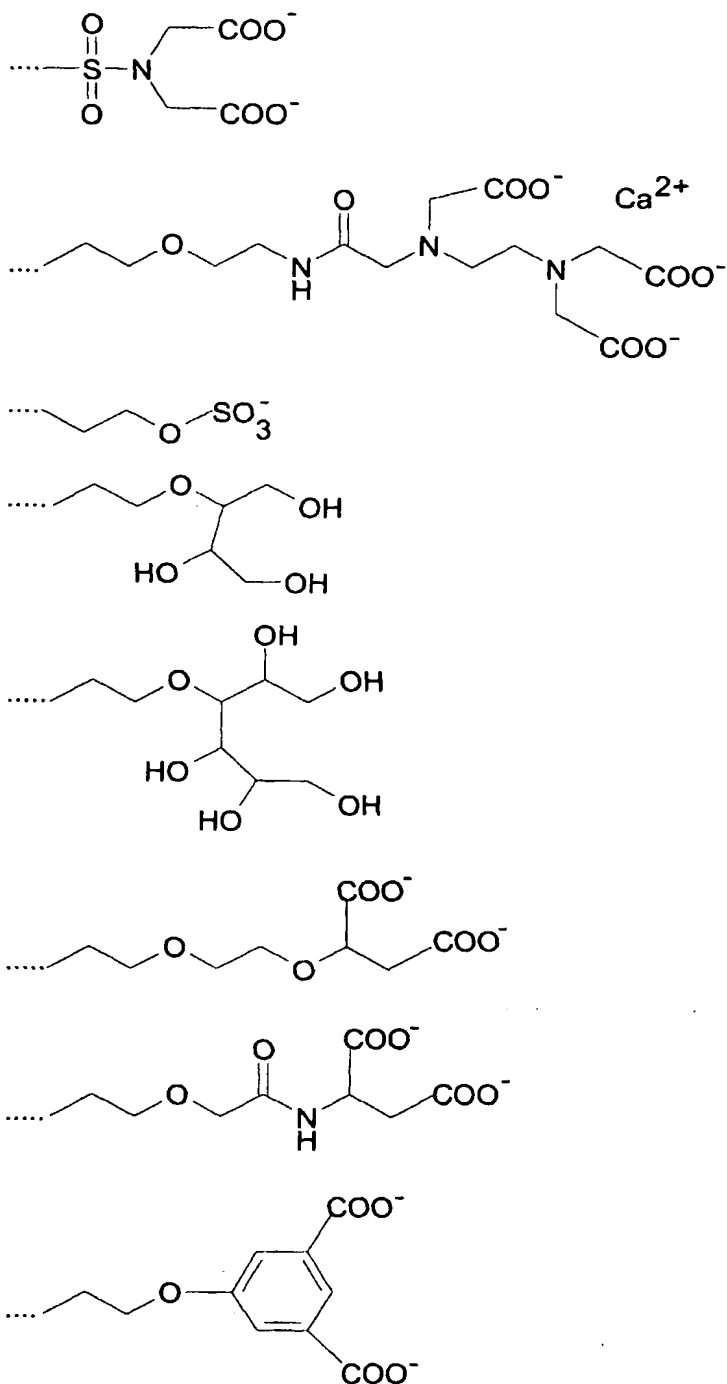
26. Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Metallkonzentration von 50 bis 250 mmol/l aufweist.

27. Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrophile Gruppe B² zusammen mit dem Linker L¹ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe der folgenden Reste ist (n ist dabei eine Zahl zwischen 1 und 10):









28. Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrophile Gruppe B² ein Konjugat aus α , β oder γ -Cyclodextrin und einem Adamantan-, Biphenyl- oder Anthracenmolekül ist.

EP 1 088 558 A2

29. Verfahren zur Herstellung von galenischen Formulierungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die paramagnetischen und diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Verbindungen in einem Lösungsmittel unter starkem Rühren gelöst werden.

5 30. Verfahren zur Herstellung von galenischen Formulierungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die paramagnetischen und diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Verbindungen in einem Lösungsmittel unter gleichzeitiger Behandlung mit Ultraschall gelöst werden.

10 31. Verfahren zur Herstellung von galenischen Formulierungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die paramagnetischen und diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Verbindungen in einem Lösungsmittel unter gleichzeitiger Behandlung mit Mikrowellen gelöst werden.

15 32. Verfahren zur Herstellung von galenischen Formulierungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die paramagnetischen und diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Verbindungen in zwei verschiedenen Lösungsmitteln gelöst werden, beide Lösungen zusammengegeben werden und eines der beiden Lösungsmittel abdestilliert wird.

20 33. Feste Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Gefriertrocknen einer Lösung hergestellt wird, welche paramagnetische und diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen enthält.

34. Verwendung von galenischen Formulierungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Kontrastmitteln für die Kernspintomographie.

25 35. Verwendung von galenischen Formulierungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Kontrastmitteln zur Darstellung der Lymphknoten oder des blood-pools.

36. Konjugate bestehend aus α -, β - oder γ -Cyclodextrin und Verbindungen der allgemeinen Formel XVIII



30 worin A^1 für ein Adamantan-, Biphenyl- oder Anthracenmolekül, L^3 für einen Linker und R^F für einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen steht; und wobei der Linker L^3 eine geradkettige Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen ist, welche durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, ein oder mehrere CO -, SO_2 -, $CONH$ -, $NHCO$ -, $CONR$ -, $NRCO$ -, NH -, NR -Gruppen oder ein Piperazin unterbrochen
35 sein kann, wobei R ein C_1 - C_5 -Alkylrest ist.

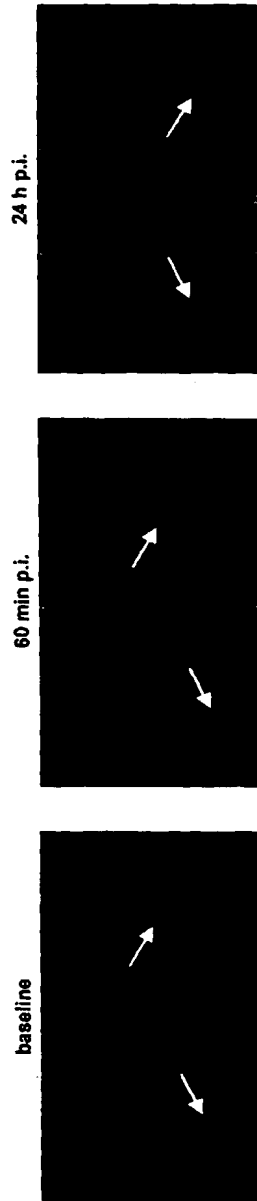
40

45

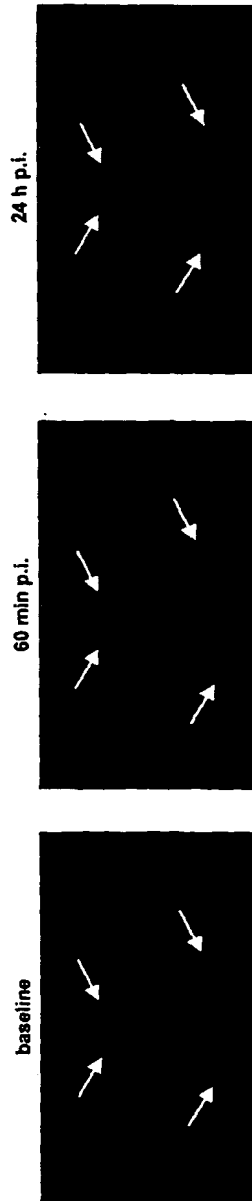
50

55

Abb. 1



Galenische Zubereitung bestehend aus Komplex I und Substanz aus Beispiel 11: 100 $\mu\text{mol/kg}$ intravenös;
flash outphase, TR/TE 10/5 ms, α 40°;
Pfeile: popliteale Lymphknoten



Galenische Zubereitung bestehend aus Komplex I und Substanz aus Beispiel 11: 100 $\mu\text{mol/kg}$ intravenös;
flash outphase, TR/TE 10/5 ms, α 40°;
Pfeile: Inguinale und iliakale Lymphknoten

Abb. 2

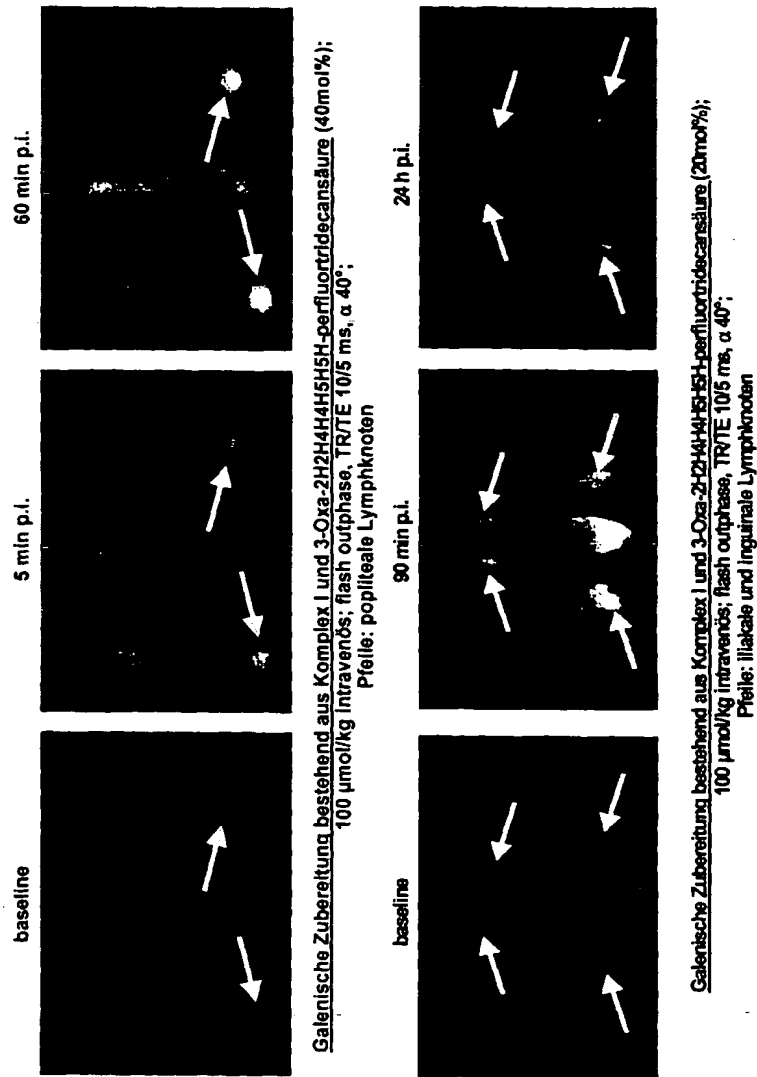
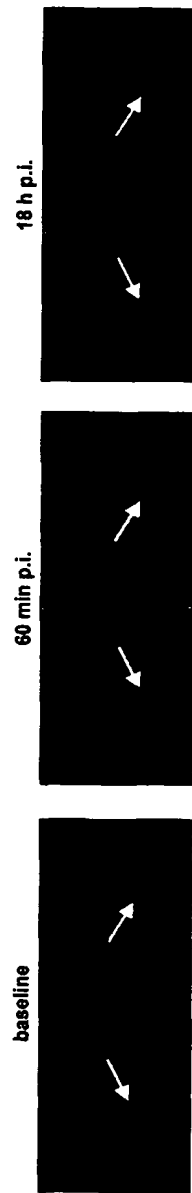


Tabelle 1

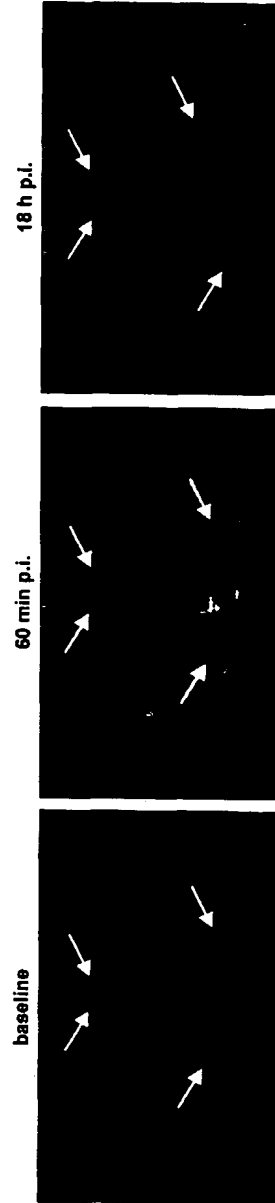
Zeit p.L. [min]	Enhancement [%]											
	popliteal						ing.profund					
	40 mol%	20 mol%	10 mol%	MW \pm SD	40 mol%	20 mol%	10 mol%	MW \pm SD	40 mol%	20 mol%	10 mol%	MW \pm SD
0 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 min	91 \pm 9	81 \pm 18	77 \pm 14	83 \pm 6	102 \pm 7	93 \pm 9	63 \pm 5	88 \pm 17	88 \pm 19	107 \pm 48	67 \pm 20	87 \pm 16
5 min	148 \pm 28	128 \pm 31	123 \pm 17	132 \pm 11	121 \pm 6	120 \pm 6	84 \pm 9	109 \pm 17	85 \pm 30	118 \pm 50	79 \pm 11	94 \pm 17
15 min	178 \pm 25	169 \pm 19	147 \pm 21	166 \pm 13	134 \pm 20	149 \pm 6	97 \pm 7	127 \pm 22	118 \pm 22	137 \pm 43	89 \pm 15	114 \pm 18
30 min	186 \pm 25	188 \pm 37	156 \pm 23	176 \pm 16	135 \pm 17	159 \pm 1	105 \pm 7	133 \pm 22	127 \pm 29	147 \pm 40	105 \pm 19	126 \pm 17
45 min	193 \pm 22	175 \pm 81	154 \pm 16	174 \pm 16	134 \pm 11	143 \pm 21	119 \pm 20	132 \pm 10	128 \pm 28	151 \pm 62	105 \pm 24	128 \pm 19
60 min	195 \pm 26	186 \pm 51	160 \pm 22	180 \pm 16	141 \pm 14	158 \pm 4	124 \pm 41	141 \pm 14	148 \pm 25	159 \pm 57	101 \pm 19	136 \pm 26
90 min	195 \pm 16	188 \pm 44	154 \pm 41	179 \pm 18	169 \pm 23	161 \pm 5	121 \pm 32	150 \pm 21	160 \pm 39	148 \pm 81	108 \pm 54	139 \pm 23
120 min	185 \pm 19	215 \pm 2	166 \pm 10	189 \pm 20	156 \pm 33	162 \pm 8	132 \pm 21	150 \pm 13	145 \pm 53	143 \pm 11	106 \pm 34	131 \pm 18
24 h	86 \pm 37	157 \pm 2	97 \pm 4	113 \pm 31	133 \pm 6	107 \pm 5	72 \pm 18	104 \pm 25	76 \pm 19	97 \pm 17	65 \pm 1	80 \pm 13

Zeit p.L. [min]	SI Lymphknoten/Muskel											
	popliteal						ing.profund					
	40 mol%	20 mol%	10 mol%	MW \pm SD	40 mol%	20 mol%	10 mol%	MW \pm SD	40 mol%	20 mol%	10 mol%	MW \pm SD
0 min	0.9 \pm 0.1	0.8 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1	1.2 \pm 0.1	1.2 \pm 0.1	1.2 \pm 0.1	1.2 \pm 0.0	1.1 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1	1.1 \pm 0.1	1.0 \pm 0.1
1 min	1.0 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2	1.1 \pm 0.1	1.0 \pm 0.1	1.3 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	1.2 \pm 0.1	1.3 \pm 0.1	1.1 \pm 0.1	1.2 \pm 0.3	1.2 \pm 0.2	1.2 \pm 0.0
5 min	1.2 \pm 0.2	1.0 \pm 0.2	1.2 \pm 0.1	1.1 \pm 0.1	1.3 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	1.3 \pm 0.1	1.3 \pm 0.0	1.0 \pm 0.2	1.1 \pm 0.3	1.1 \pm 0.1	1.1 \pm 0.1
15 min	1.2 \pm 0.2	1.1 \pm 0.2	1.3 \pm 0.1	1.2 \pm 0.1	1.3 \pm 0.2	1.4 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	1.4 \pm 0.0	1.2 \pm 0.1	1.1 \pm 0.2	1.2 \pm 0.1	1.1 \pm 0.0
30 min	1.2 \pm 0.2	1.1 \pm 0.2	1.3 \pm 0.2	1.2 \pm 0.1	1.3 \pm 0.2	1.4 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	1.4 \pm 0.0	1.2 \pm 0.2	1.1 \pm 0.1	1.3 \pm 0.1	1.2 \pm 0.1
45 min	1.3 \pm 0.2	1.1 \pm 0.4	1.4 \pm 0.2	1.2 \pm 0.1	1.4 \pm 0.2	1.4 \pm 0.1	1.5 \pm 0.0	1.4 \pm 0.1	1.2 \pm 0.1	1.1 \pm 0.2	1.3 \pm 0.1	1.2 \pm 0.1
60 min	1.3 \pm 0.2	1.2 \pm 0.3	1.6 \pm 0.1	1.3 \pm 0.2	1.4 \pm 0.2	1.4 \pm 0.2	1.6 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	1.3 \pm 0.1	1.1 \pm 0.2	1.3 \pm 0.1	1.3 \pm 0.1
90 min	1.3 \pm 0.2	1.2 \pm 0.2	1.5 \pm 0.1	1.3 \pm 0.1	1.5 \pm 0.2	1.4 \pm 0.2	1.6 \pm 0.1	1.5 \pm 0.1	1.3 \pm 0.1	1.1 \pm 0.4	1.4 \pm 0.3	1.3 \pm 0.1
120 min	1.2 \pm 0.2	1.1 \pm 0.0	1.5 \pm 0.2	1.3 \pm 0.2	1.5 \pm 0.2	1.3 \pm 0.1	1.6 \pm 0.0	1.5 \pm 0.1	1.3 \pm 0.2	1.0 \pm 0.1	1.4 \pm 0.2	1.2 \pm 0.2
24 h	1.1 \pm 0.3	1.8 \pm 0.0	1.8 \pm 0.0	1.6 \pm 0.3	1.7 \pm 0.1	2.2 \pm 0.1	1.6 \pm 0.0	1.8 \pm 0.3	1.3 \pm 0.1	1.7 \pm 0.2	1.4 \pm 0.0	1.5 \pm 0.2

Abb. 3



Galenische Zubereitung bestehend aus Komplex III und Substanz aus Beispiel 11: 200 $\mu\text{mol/kg}$ intravenös;
flash outphase, TR/TE 10/5 ms, α 40°;
Pfeile: popliteale Lymphknoten



Galenische Zubereitung bestehend aus Komplex III und Substanz aus Beispiel 11: 200 $\mu\text{mol/kg}$ intravenös;
flash outphase, TR/TE 10/5 ms, α 40°;
Pfeile: inguinale und iliakale Lymphknoten